

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrAPO-TELMISARTAN-AMLODIPINE

Comprimés de telmisartan et d'amlodipine

Comprimés à 40/5 mg, 40/10 mg, 80/5 mg, 80/10 mg, de telmisartan et d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) par voie orale

Norme Maison

Antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II / Antagoniste du calcium

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date de l'autorisation initiale :
27 février 2018

Date de révision :
16 octobre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 274810

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	2023-10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2023-10

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT 2

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose omise	7
5 SURDOSAGE.....	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières.....	14
7.1.1 Femmes enceintes.....	14
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	15
7.1.3 Enfants.....	15
7.1.4 Personnes âgées	15
8 EFFETS INDÉSIRABLES	16
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	16

8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	16
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	20
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	22
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
9.1	Interactions médicamenteuses graves	23
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	23
9.3	Interactions médicament-comportement	23
9.4	Interactions médicament-médicament	23
9.5	Interactions médicament-aliment	33
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	34
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	34
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	34
10.1	Mode d'action	34
10.2	Pharmacodynamie.....	35
10.3	Pharmacocinétique.....	37
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	42
12	PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT	42
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	43
14	ÉTUDES CLINIQUES	44
14.1	Essais cliniques par indication	44
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	47
15	MICROBIOLOGIE	50
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	50
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI.....	54
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	55

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE (telmisartan/bésylate d'amlodipine) est indiqué pour :

- le traitement de l'hypertension artérielle essentielle légère à modérée chez les patients pour lesquels un traitement d'association par telmisartan et amlodipine est approprié.

APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE n'est pas indiqué comme traitement initial (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

1.1 Enfants

- **Enfants (<18 ans)** : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de telmisartan/bésylate d'amlodipine dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

- **Personnes âgées (>65 ans)** : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les personnes âgées. Toutefois, une sensibilité accrue chez certains patients plus âgés ne peut être négligée.

2 CONTRE-INDICATIONS

APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE (telmisartan/bésylate d'amlodipine) est contre-indiqué :

- Chez les patients atteints de diabète sucré de type 1 ou 2 ou présentant une atteinte rénale modérée à grave (DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m²) recevant un traitement concomitant par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) – y compris le composant telmisartan d'APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE – et par médicaments à base d'aliskiren (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Inhibition double du système rénine-angiotensine \(SRA\)](#), et [Rénal](#), et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine \(SRA\) par des ARA, des IECA ou des médicaments à base d'aliskiren](#));
- Chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation ou composant du contenant. Pour la liste complète, voir la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la monographie
- Chez les patients présentant une hypersensibilité aux dérivés de la dihydropyridine
- chez les patients ayant une hypersensibilité connue (anaphylaxie) aux ARA ou présentant un œdème de Quincke avec la prise d'ARA (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#))
- Chez les femmes enceintes (voir [7.1.1. Femmes enceintes](#))

- Lorsqu'ils sont utilisés pendant la grossesse, les antagonistes des récepteurs (AT₁) de l'angiotensine (ARA) peuvent causer des lésions au fœtus, voire la mort de celui-ci. En cas de grossesse, il est recommandé d'interrompre le traitement par APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE dès que possible.
- chez les femmes qui allaitent ([7.1.2. Femmes qui allaitent](#))
- chez les patients atteints de troubles obstructifs des voies biliaires
- chez les patients présentant une atteinte hépatique grave
- chez les patients présentant un choc, y compris un choc cardiogénique
- chez les patients présentant une hypotension grave
- chez les patients présentant une obstruction au niveau de la valvule de sortie du ventricule gauche (p. ex. sténose aortique de haut grade)
- chez les patients présentant une insuffisance cardiaque instable sur le plan hémodynamique à la suite d'un infarctus du myocarde
- chez les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance à un excipient du produit
- chez les patients présentant le trouble héréditaire rare d'intolérance au fructose
 - Mannitol : Les comprimés APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE contiennent 85,00 mg de mannitol par dose quotidienne maximale recommandée.
 - Isomalt : Les comprimés APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE contiennent 270,03 mg d'isomalt par dose quotidienne maximale recommandée.
 - Méglumine : Les comprimés APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE contiennent 24,00mg de méglumine par dose quotidienne maximale recommandée.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Les antagonistes du récepteur (AT₁) de l'angiotensine (ARA) peuvent causer des lésions et même la mort du fœtus s'ils sont utilisés durant la grossesse. En cas de grossesse, cesser le traitement par APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE dès que possible (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La dose de chaque médicament devrait être ajustée. Si l'association à dose fixe correspond à la dose et à la fréquence posologique qui sont déterminées par cet ajustement, le traitement du patient peut alors être facilité par l'utilisation d'APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE. Si un ajustement de la dose est nécessaire durant le traitement d'entretien, il est préférable d'avoir recours aux deux agents séparés.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE doit être pris une fois par jour.

- Si, pendant le traitement d'entretien, il devait être nécessaire de modifier la posologie, on conseille alors d'utiliser chaque médicament séparément.

Traitement de remplacement

- Les patients qui reçoivent un traitement par telmisartan et amlodipine sous forme de comprimés séparés peuvent prendre APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE, lequel contient les mêmes doses de chaque composant sous forme d'un seul comprimé à prise unquotidienne, ce qui peut s'avérer plus pratique.

Populations particulières

Atteinte rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une atteinte rénale, y compris ceux sous hémodialyse.

Atteinte hépatique

Chez les patients présentant une atteinte hépatique légère à modérée, APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE doit être utilisé avec prudence. La posologie de telmisartan ne doit pas dépasser 40 mg une fois par jour étant donné que l'atteinte hépatique fait augmenter la biodisponibilité (voir [Populations et états pathologiques particuliers – Insuffisance hépatique](#)).

La posologie de l'amlodipine n'a pas été établie chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique. Lorsque l'amlodipine est utilisée chez ces patients, il faut instaurer le traitement à une dose située à la limite inférieure de l'intervalle posologique et la posologie doit être ajustée avec soin et graduellement en fonction de la réponse et de la tolérance du patient.

Personnes âgées (>65 ans)

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les personnes âgées. Toutefois, une sensibilité accrue chez certains patients plus âgés ne peut être négligée. Au besoin, la dose doit être augmentée graduellement et avec prudence (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Population pédiatrique (<18 ans)

L'utilisation de telmisartan/amlodipine E n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans en raison de l'absence de données sur l'innocuité et l'efficacité.

Arrêt du médicament

Si des signes de stridor laryngé ou d'œdème de Quincke du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue ou de la glotte se manifestent, il faut interrompre la prise d'APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE immédiatement, et le patient doit recevoir les soins médicaux appropriés et être surveillé de près jusqu'à ce que l'enflure disparaisse.

En cas de grossesse, il est recommandé d'interrompre le traitement par APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE dès que possible.

4.4 Administration

Comprimés pour prise orale

APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE doit être constamment pris soit avec ou sans nourriture. Les comprimés APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE doivent être pris par voie orale une fois par jour et doivent être avalés entiers avec du liquide.

4.5 Dose omise

Si une dose est omise pendant la journée, la prochaine dose doit être prise à l'heure habituelle. Ne pas doubler la dose.

5 SURDOSAGE

Symptômes

Comprimés d'association telmisartan et amlodipine : Il n'existe aucune expérience de surdosage avec comprimés d'association telmisartan et amlodipine. Les signes et symptômes d'un surdosage devraient correspondre à une intensification des effets pharmacologiques.

Telmisartan : Les données relatives au surdosage au telmisartan chez les humains sont limitées. Les principales manifestations d'un surdosage étaient l'hypotension et/ou la tachycardie; une bradycardie a également été observée.

Amlodipine : Un surdosage à l'amlodipine peut entraîner une vasodilatation périphérique excessive et possiblement une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique marquée et probablement prolongée pouvant causer jusqu'à un choc mortel peut survenir.

Traitement

En cas d'hypotension symptomatique, un traitement de soutien doit être instauré.

L'administration de gluconate de calcium par voie intraveineuse peut être bénéfique pour neutraliser les effets associés à l'inhibition des canaux calciques.

Un lavage gastrique peut être utile dans certains cas. Chez des volontaires en santé, il a été démontré que l'utilisation de charbon jusqu'à 2 heures au maximum après l'administration d'amlodipine à 10 mg réduit la vitesse d'absorption de l'amlodipine.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé de telmisartan et d'amlodipine 40/5 mg, 40/10 mg, 80/5 mg et 80/10 mg	Alcool méthylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hydroxyde de sodium, isomalt, laque d'aluminium bleu brillant F.C.F., mannitol, méglumine, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, phosphate dicalcique anhydre, povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE à 40/5 mg est présenté en comprimés biconvexes, non enrobés, en forme de capsule modifiée et comportant une couche de couleur blanche et une autre de couleur bleue. Les comprimés portent l'inscription « APO » sur un côté et l'inscription « 40/5 » sur l'autre, représentant la teneur de 40/5 mg. La couche blanche peut contenir de petites taches bleues et la couche bleue peut contenir de petites taches blanches.

APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE à 40/10 mg est présenté en comprimés biconvexes, non enrobés, en forme de capsule modifiée et comportant une couche de couleur blanche et une autre de couleur bleue. Les comprimés portent l'inscription « APO » sur un côté et l'inscription « 40/10 » sur l'autre, représentant la teneur de 40/10 mg. La couche blanche peut contenir de petites taches bleues et la couche bleue peut contenir de petites taches blanches.

APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE à 80/5 mg est présenté en comprimés biconvexes, non enrobés, en forme de capsule modifiée et comportant une couche de couleur blanche et une autre de couleur bleue. Les comprimés portent l'inscription « APO » sur un côté et l'inscription « 80/5 » sur l'autre, représentant la teneur de 80/5 mg. La couche blanche peut contenir de petites taches bleues et la couche bleue peut contenir de petites taches blanches.

APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE à 80/10 mg est présenté en comprimés biconvexes, non enrobés, en forme de capsule modifiée et comportant une couche de couleur blanche et une autre de couleur bleue. Les comprimés portent l'inscription « APO » sur un côté et l'inscription « 80/10 » sur l'autre, représentant la teneur de 80/10 mg. La couche blanche peut contenir de petites taches bleues et la couche bleue peut contenir de petites taches blanches.

Les comprimés APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE à 40/5 mg sont fournis en bouteilles en PEHD de 30, 100 et 500 comprimés, ainsi qu'en plaquettes alvéolées de doses unitaires de 30 comprimés (3 x 10 comprimés) et de 100 comprimés (10 x 10 comprimés).

Les comprimés APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE à 40/10 mg sont fournis en bouteilles en PEHD

de 30, 100 et 500 comprimés, ainsi qu'en plaquettes alvéolées de doses unitaires de 30 comprimés (3 x 10 comprimés) et de 100 comprimés (10 x 10 comprimés).

Les comprimés APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE à 80/5 mg sont fournis en bouteilles en PEHD de 30, 100 et 500 comprimés, ainsi qu'en plaquettes alvéolées de doses unitaires de 30 comprimés (3 x 10 comprimés) et de 100 comprimés (10 x 10 comprimés).

Les comprimés APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE à 80/10 mg sont fournis en bouteilles en PEHD de 30, 100 et 500 comprimés, ainsi qu'en plaquettes alvéolées de doses unitaires de 30 comprimés (3 x 10 comprimés) et de 100 comprimés (10 x 10 comprimés).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter section [3 « ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

Un cas d'œdème de Quincke rare, mais mortel, est survenu chez un patient qui prenait du telmisartan, l'un des principes actifs contenus dans telmisartan et d'amlodipine, depuis environ 6 mois. Le rapport d'autopsie a révélé des signes d'œdème au niveau de la muqueuse laryngienne et d'insuffisance respiratoire et circulatoire terminale. Cette manifestation est survenue dans le contexte d'environ 5,2 millions de patients-années d'exposition annuelle au telmisartan.

Si l'enflure est limitée au visage et aux lèvres, la manifestation ne nécessite généralement aucun traitement. Toutefois, la prise d'antihistaminiques peut être utile pour soulager les symptômes. Si l'enflure touche la langue, la glotte ou le larynx, ce qui causera probablement une obstruction des voies aériennes, un traitement approprié (incluant, mais ne se limitant pas à l'administration de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'épinéphrine par voie sous-cutanée dans un rapport de 1:1 000) doit être instauré rapidement (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation; Telmisartan](#)).

Les patients présentant une hypersensibilité connue (anaphylaxie) ou ayant déjà eu un œdème de Quincke suivant la prise d'ARA ne doivent pas recevoir un traitement par APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – Fréquence inconnue, Troubles du système immunitaire, Œdème de Quincke](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation; Telmisartan](#)).

Retrait du bêta-bloquant : APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE n'offre aucune protection contre les dangers associés au retrait soudain d'un bêta-bloquant et, par conséquent, un tel retrait doit se faire sous forme d'une réduction graduelle de la dose.

Cardiovasculaire

Cardiopathie ischémique

Comme avec tout agent antihypertenseur, une diminution excessive de la tension artérielle chez les patients souffrant de cardiopathie ischémique, de maladie cardiovasculaire ischémique ou présentant des antécédents d'insuffisance cérébrovasculaire pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (AVC).

Sténose de l'aorte ou de la valvule mitrale, myocardiopathie hypertrophique obstructive

Comme c'est le cas avec d'autres vasodilatateurs, une attention particulière doit être portée aux patients présentant une sténose de l'aorte ou de la valvule mitrale ou une myocardiopathie hypertrophique obstructive. Chez ces patients, une diminution de l'irrigation sanguine coronarienne pourrait survenir en raison d'un débit cardiaque limité par une obstruction vasculaire fixe.

Angine de poitrine instable, infarctus aigu du myocarde

Il n'existe aucune donnée corroborant l'utilisation de telmisartan et d'amlodipine en présence d'angine de poitrine instable et pendant ou dans le mois suivant un infarctus du myocarde. Il est arrivé en de rares occasions que des patients, particulièrement en présence d'une coronaropathie obstructive grave, ont vu augmenter la fréquence, la durée et/ou la gravité de leur angine de poitrine ou ont subi un infarctus aigu du myocarde dès l'instauration du traitement par un antagoniste du calcium ou après une augmentation de la dose. On n'a pas élucidé le mécanisme sous-jacent de cet effet.

Patients atteints d'insuffisance cardiaque

Dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo de longue durée sur l'amlodipine menée auprès de patients présentant une insuffisance cardiaque grave (classe NYHA III ou IV), l'incidence déclarée d'œdème pulmonaire était plus élevée dans le groupe traité par l'amlodipine que dans le groupe du placebo. Par conséquent, les patients atteints d'insuffisance cardiaque doivent être traités avec prudence.

L'utilisation d'inhibiteurs des canaux calciques, y compris l'amlodipine, doit se faire avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive étant donné qu'elle pourrait augmenter le risque de futurs événements cardiovasculaires et de mortalité.

Patients présentant une déplétion volémique/sodique

Chez les patients présentant une déplétion du volume causée par un traitement diurétique, une restriction de l'apport en sel, la dialyse, la diarrhée et des vomissements, une hypotension symptomatique peut survenir suivant l'instauration du traitement. Ces états doivent être rectifiés avant l'emploi d'APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE.

Œdème périphérique

L'œdème périphérique est reconnu comme étant un effet secondaire fonction de la dose de l'amlodipine. Dans un essai clinique à plan factoriel, à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de huit semaines, l'incidence d'œdème était généralement moins élevée chez les patients ayant reçu l'association de telmisartan et d'amlodipine comparativement aux patients traités par amlodipine seule.

Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)

Il a été démontré que l'utilisation concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), tels que le composant telmisartan de telmisartan et d'amlodipine, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète sucré (type 1 ou type 2) et/ou présentant une atteinte rénale modérée à grave (DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'utilisation d'APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE en association avec des médicaments à base d'aliskiren est contre-indiquée chez ces patients.

De plus, l'utilisation concomitante d'ARA, y compris le composant telmisartan d'APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE, et d'autres agents inhibant le SRA, tels que les IECA ou les médicaments à base d'aliskiren, n'est généralement pas recommandée pour les autres patients puisque ce traitement a été associé à une augmentation de l'incidence d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Patients diabétiques

Chez les patients diabétiques présentant une coronaropathie non diagnostiquée et sous traitement antihypertenseur, le risque d'infarctus du myocarde mortel et de décès d'origine cardiovasculaire inattendu peut être plus élevé. Chez les patients atteints de diabète sucré, la coronaropathie peut être asymptomatique et, par conséquent, non diagnostiquée. Ces patients doivent faire l'objet d'une évaluation diagnostique appropriée, par exemple subir une épreuve d'effort, afin de détecter et de traiter adéquatement la coronaropathie avant qu'un traitement antihypertenseur par APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE ne soit instauré.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude sur l'effet sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée. Cependant, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il convient de tenir compte du fait que des étourdissements, une syncope ou des vertiges peuvent occasionnellement survenir avec la prise d'un traitement antihypertenseur.

Si les patients présentent ces manifestations indésirables, ils doivent éviter les tâches possiblement dangereuses telles que conduire ou opérer de la machinerie.

Endocrinien/métabolisme

Hyperkaliémie

Les médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, tels qu'APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE, peuvent causer une hyperkaliémie. On recommande de surveiller le taux sérique de potassium chez les patients à risque. D'après les données recueillies avec l'utilisation d'autres médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine, l'emploi concomitant de diurétiques d'épargne du potassium, de suppléments de potassium, de substituts de sel contenant du potassium ou de produits médicaux pouvant faire augmenter le taux de potassium (héparine, etc.) peut entraîner un risque plus élevé d'une augmentation

du taux sérique de potassium. Par conséquent, l'utilisation concomitante de telmisartan doit se faire avec prudence.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Atteinte hépatique

Puisque la majeure partie du telmisartan est éliminée par excrétion biliaire, la clairance du telmisartan sera réduite chez les patients atteints de cholostase, de troubles obstructifs des voies biliaires ou d'insuffisance hépatique, ce qui peut entraîner une augmentation de l'exposition systémique. Des augmentations de la C_{max} et de l'ASC (aire sous la courbe) de trois à quatre fois plus élevées ont été observées chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique comparativement aux sujets en santé.

La demi-vie de l'amlodipine est prolongée à 56 heures et les valeurs de l'ASC sont plus élevées de 40 à 60 % chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique. Le traitement par l'amlodipine doit donc être instauré à une dose située à la limite inférieure de l'intervalle posologique, et l'augmentation de la dose doit se faire lentement et faire l'objet d'une surveillance attentive tout au long de la période d'augmentation de la dose. APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

L'utilisation chez des patients présentant une atteinte hépatique grave est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Surveillance et examens de laboratoire

Pour les tests de surveillance et de laboratoire spécifiques, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Endocrinien/métabolisme, Hépatique](#) et [Rénal](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Rénal

Hypertension réno-vasculaire

Il existe un risque plus élevé d'hypotension grave et d'insuffisance rénale lorsque les patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose des artères dans un seul rein fonctionnel reçoivent des produits médicaux qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone.

Atteinte rénale et greffe rénale

Lorsqu'APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE est prescrit à des patients présentant un dysfonctionnement rénal, une surveillance périodique des taux sériques de potassium et de créatinine est recommandée. L'utilisation de telmisartan et d'amlodipine chez des patients ayant récemment subi une greffe rénale n'a pas fait l'objet d'étude. Le telmisartan n'est pas éliminé du sang par hémofiltration et n'est pas dialysable. L'amlodipine n'est pas dialysable.

Inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone

Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, tels que ceux présentant une sténose bilatérale des artères rénales,

une sténose unilatérale des artères rénales dans un seul rein ou une insuffisance cardiaque congestive grave, l'inhibition double du système rénine-angiotensine-aldostérone (p. ex. utilisation concomitante d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et d'un inhibiteur de l'ECA ou de l'inhibiteur direct de la rénine aliskiren) ou l'emploi d'agents inhibant ce système, ont été associés à une oligurie, une azotémie évolutive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou le décès. La fonction rénale doit être surveillée attentivement lorsqu'un tel traitement d'association est utilisé. Cependant, APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE peut être pris en association avec d'autres agents antihypertenseurs.

Aldostéronisme primaire

Les patients souffrant d'aldostéronisme primaire ne répondront généralement pas aux médicaments antihypertenseurs qui inhibent le système rénine-angiotensine. Par conséquent, l'utilisation d'APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE n'est pas recommandée.

Atteinte rénale

L'utilisation d'ARA – y compris le composant telmisartan d'APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE – ou d'IECA en association avec des médicaments à base d'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte rénale modérée à grave (DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m²). (Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine \(SRA\) par des ARA, des IECA ou des médicaments à base d'aliskiren](#)).

Utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4

L'emploi de telmisartan et d'amlodipine et de médicaments qui entraînent une inhibition puissante du CYP3A4, tels que le kétoconazole, la clarithromycine et le ritonavir, peut causer une augmentation des concentrations plasmatiques de l'amlodipine et des manifestations indésirables graves connexes (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Cette utilisation concomitante doit être évitée. Une étude par observation a démontré une augmentation du risque d'hospitalisation due à une lésion rénale aiguë lorsque l'amlodipine était utilisée en association avec la clarithromycine chez des patients âgés (de plus de 65 ans) comparativement à son emploi concomitant avec l'azithromycine [rapport des cotes pour l'amlodipine : 1,61 (IC à 95 % : 1,29- 2,02)].

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Aucune étude sur la fertilité chez l'humain n'a été menée avec l'association à dose fixe ou ses composants individuels. Aucune étude sur la toxicité reproductive n'a été menée avec l'association de telmisartan et d'amlodipine (Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Telmisartan, Amlodipine](#)).

Des changements biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été signalés chez certains patients recevant des inhibiteurs des canaux calciques.

Les données cliniques sur l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fertilité sont insuffisantes. Dans le cadre d'une étude menée chez le rat, des effets indésirables sur la fertilité des males ont été observés (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Telmisartan, Amlodipine](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE

Bien que les effets de telmisartan et amlodipine pendant la grossesse ne soient pas connus, le traitement doit être interrompu dès que la grossesse est détectée étant donné que cette association médicamenteuse contient du telmisartan.

Telmisartan

Les médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) peuvent causer une morbidité et une mortalité fœtales et néonatales s'ils sont utilisés durant la grossesse.

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs (AT₁) de l'angiotensine (ARA) n'est pas recommandée durant la grossesse et ce traitement ne doit pas être instauré durant la grossesse. Les données épidémiologiques relatives au risque de tératogénicité suivant l'exposition à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (autre classe de produits thérapeutiques agissant sur le SRAA) durant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes; toutefois, une légère augmentation du risque ne peut être exclue. Compte tenu des données actuelles disponibles quant au risque associé aux ARA, il peut y avoir des risques semblables pour cette classe de médicaments. Les patientes qui prévoient devenir enceintes doivent recevoir un autre traitement antihypertenseur au profil d'innocuité établi durant la grossesse.

Les études précliniques menées avec le telmisartan ne révèlent pas d'effet tératogène, mais une fœtotoxicité a été démontrée.

L'utilisation d'ARA durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse entraîne une fœtotoxicité chez l'humain (réduction du fonctionnement rénal, oligoamnios, ossification du crâne à retardement) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

Les nourrissons ayant été exposés à un ARA dans l'utérus doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut porter une attention particulière à la tension artérielle et à la perfusion rénale. Une transfusion totale peut s'avérer nécessaire afin de rectifier l'hypotension et/ou à titre de substitution pour les troubles de la fonction rénale; toutefois, l'expérience limitée avec ces procédures n'a pas été associée à un bienfait clinique significatif.

Aucun effet tératogène n'a été observé lorsque des doses orales maximales de 50 mg/kg/jour de telmisartan ont été administrées à des rates gravides, et lorsque des doses orales maximales de 45 mg/kg/jour ont été administrées à des lapines gravides, en association avec une solution

salée. Chez les lapines, une fœtotoxicité (résorptions totales) associée à la toxicité maternelle (diminution du gain pondéral corporel, mortalité) a été observée à la dose la plus élevée (45 mg/kg/jour). Chez les rates, des doses de telmisartan toxiques pour la mère (diminution du gain pondéral corporel et de la consommation de nourriture) de 50 mg/kg/jour dans la phase avancée de gestation et durant l'allaitement ont produit des manifestations indésirables chez les fœtus de rats et les rats nouveau-nés, notamment une diminution de la viabilité, un poids faible à la naissance, un retard du développement et une diminution du gain pondéral (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Telmisartan, Reproduction](#)). Des concentrations significatives de telmisartan ont été détectées dans le lait des rates et dans le sang de fœtus de rats durant la phase avancée de gestation.

Amlodipine

Bien que l'amlodipine ne se soit pas avérée tératogène chez le rat et le lapin, il a été démontré que certains composés de dihydropyridine sont tératogènes chez les animaux. Chez le rat, il a été démontré que l'amlodipine prolonge la période de gestation et la durée de la mise bas. On ne dispose d'aucune expérience clinique d'utilisation de l'amlodipine chez les femmes enceintes.

7.1.2 Femmes qui allaitent

APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE est contre-indiqué pendant l'allaitement. On ne sait pas si le telmisartan est excrété dans le lait maternel, mais des concentrations significatives de telmisartan ont été détectées dans le lait maternel de rates (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'amlodipine est transférée dans le lait maternel et, par conséquent, son utilisation est contre-indiquée pendant l'allaitement. On estime que la proportion minimale de la dose administrée à la mère reçue par le nourrisson se situe entre 3 à 15 % et peut varier en fonction de la composition du lait maternel.

Il faut décider soit d'interrompre l'allaitement ou l'emploi du médicament en fonction de l'importance de ce médicament pour la mère (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.3 Enfants

Enfants (<18 ans) : L'utilisation de telmisartan/amlodipine n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans en raison de l'absence de données sur l'innocuité et l'efficacité.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (>65 ans) : Chez les personnes âgées (>65 ans), la clairance de l'amlodipine est réduite, ce qui fait augmenter l'ASC (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Dans le cadre d'essais cliniques sur l'amlodipine, l'incidence de manifestations indésirables chez les personnes âgées était environ 6 % plus élevée comparativement aux sujets plus jeunes (<65 ans). Les manifestations indésirables comprennent : œdème, crampes musculaires et étourdissements. APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées.

L'augmentation de la posologie de l'amlodipine doit se faire avec prudence chez les patients âgés (voir les sections [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Résumé du profil d'innocuité

L'innocuité et la tolérabilité de telmisartan et amlodipine ont été évaluées dans le cadre de cinq études cliniques contrôlées menées auprès de plus de 3 500 patients, dont plus de 2 500 ont reçu le telmisartan en association avec l'amlodipine.

Aucune réaction indésirable supplémentaire n'a été identifiée dans les essais cliniques avec l'association telmisartan plus amlodipine par rapport aux réactions indésirables des composants individuels. L'œdème périphérique, une réaction indésirable fonction de la dose reconnue du composant amlodipine, a été généralement observée à une incidence plus faible chez les patients ayant reçu l'association telmisartan/amlodipine que chez ceux ayant reçu l'amlodipine seule.

Les réactions indésirables précédemment signalées avec l'un des composants (telmisartan ou amlodipine) peuvent également être des réactions indésirables potentielles avec telmisartan et amlodipine, même si elles n'ont pas été observées lors des essais cliniques ou pendant la période suivant la commercialisation. Par conséquent, en plus des réactions indésirables signalées au cours du programme de mise au point de telmisartan et amlodipine, toutes les réactions indésirables signalées chez les patients ayant reçu du telmisartan ou de l'amlodipine en monothérapie, ont été répertoriées pour telmisartan et amlodipine.

Il a été démontré que le traitement d'association est associé à un profil d'innocuité favorable, incluant un taux moins élevé d'œdème par rapport à la monothérapie par amlodipine, et ce, particulièrement lorsque l'on compare la monothérapie par amlodipine à dose complète aux traitements d'association à faible dose d'amlodipine, lesquels sont associés à une efficacité du moins comparable, voire supérieure.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les effets indésirables possiblement dus à la réduction de la tension artérielle (TA) (p. ex. hypotension, hypotension orthostatique, syncope) étaient rares pendant la période de

traitement à double insu dans le cadre d'un essai à plan factoriel 4 x 4, à répartition aléatoire, à double placebo et contrôlé par placebo, y compris la période initiale de traitement d'association de première ligne de 2 semaines. Aucun cas grave n'a été signalé. Presque tous les cas étaient d'intensité légère ou modérée, et la majorité des patients ont poursuivi le traitement sans qu'il soit nécessaire d'instaurer un traitement pour ces effets indésirables.

Dans une étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à plan factoriel de 8 semaines comparant une association à dose libre de telmisartan et d'amlodipine à une monothérapie (telmisartan ou amlodipine) et à un placebo, une fréquence semblable d'effets indésirables (EI) a été signalée dans tous les groupes. La fréquence la plus élevée a été signalée dans le groupe ayant reçu l'association de telmisartan à 80 mg et d'amlodipine à 5 mg (T80/A5), mais l'incidence de tous les EI était inférieure de 4 % ou moins par rapport à celle du groupe placebo, et ce, dans tous les groupes. Trois effets indésirables graves sont survenus dans le groupe traité par T80/A5, mais aucun d'entre eux n'a été jugé comme étant associé au médicament comme tel. Ces trois effets indésirables sont survenus chez 3 patients différents, soit fractures multiples, thrombose veineuse profonde et douleur thoracique (voir le [Tableau 2](#)).

Tableau 2 : Sommaire des effets indésirables par groupe de traitement dans l'étude au plan factoriel.

	T40/A5 n (%)	T40/A10 n (%)	T80/A5 n (%)	T80/A10 n (%)	T40 n (%)	T80 n (%)	A5 n (%)	A10 n (%)	Placebo n (%)
<i>Incidence pendant l'étude :</i>									
<i>Nombre traités</i>	143	129	146	142	130	135	140	129	46
Tout EI	47 (32,9)	48 (37,2)	54 (37,0)	62 (43,7)	47 (36,2)	47 (34,8)	50 (35,7)	51 (39,5)	18 (39,1)
EI graves	3 (2,1)	2 (1,6)	4 (2,7)	5 (3,5)	2 (1,5)	3 (2,2)	7 (5,0)	2 (1,6)	0 (0,0)
EI possiblement dus au médicament	19 (13,3)	16 (12,4)	17 (11,6)	27 (19,0)	11 (8,5)	7 (5,2)	12 (8,6)	22 (17,1)	6 (13,0)
Autres EI importants ¹	0 (0,0)	5 (3,9)	3 (2,1)	6 (4,2)	2 (1,5)	3 (2,2)	3 (2,1)	3 (2,3)	2 (4,3)
EI entraînant l'abandon du médicament à l'étude	0 (0,0)	5 (3,9)	4 (2,7)	6 (4,2)	2 (1,5)	4 (3,0)	3 (2,1)	3 (2,3)	2 (4,3)
EI très graves ²	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mortels	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Menaçant la vie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Entraînant une invalidité ou incapacité	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

	T40/A5 n (%)	T40/A10 n (%)	T80/A5 n (%)	T80/A10 n (%)	T40 n (%)	T80 n (%)	A5 n (%)	A10 n (%)	Placebo n (%)
Nécessitant l'hospitalisation	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)

¹ Anomalies marquées aux épreuves de laboratoire ou EI entraînant une intervention autres que celles considérées très graves

² Un patient peut être inclus au calcul de plus d'un critère de gravité
T = telmisartan à 40 ou 80 mg; A = amlodipine à 5 ou 10 mg.

Dans une étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à plan factoriel de 8 semaines comparant une association à dose libre de telmisartan (telmisartan à 40 ou 80 mg) et d'amlodipine (amlodipine à 5 ou 10 mg) à une monothérapie (telmisartan ou amlodipine) et à un placebo, une fréquence semblable d'effets indésirables (EI) a été signalée dans tous les groupes. Dans l'ensemble, l'effet indésirable signalé le plus fréquemment était l'œdème périphérique, laquelle a été signalée par un pourcentage plus élevé de patients des groupes de traitement comprenant l'amlodipine à 10 mg comparativement aux autres groupes. La fréquence la moins élevée d'œdème périphérique a été signalée dans les groupes du traitement d'association avec amlodipine à 10 mg (T40/A10 : 6,2 %; T80/A10 : 11,3 %) par rapport au groupe de la monothérapie par amlodipine à 10 mg (17,8 %). La fréquence de certains EI courants était plus élevée dans certains groupes de traitement d'association comparativement aux groupes recevant la monothérapie par l'agent respectif, mais il n'y avait aucune tendance uniforme (voir le [Tableau 3](#)). Outre ces effets (c.-à-d. œdème périphérique, céphalée et fatigue), tous les EI associés au médicament ont été signalés par <1 % des patients de tout groupe de traitement.

Les données additionnelles portant sur l'innocuité à long terme proviennent d'une étude ouverte limitée d'une durée maximale de 6 à 8 mois. Aucun nouveau fait relatif à l'innocuité n'a été signalé.

Tableau 3 : Effets indésirables dont l'incidence signalée est ≥2 % par rapport à celle signalée dans le groupe de patients ayant reçu le placebo (N=46) dans le cadre de l'étude au plan factoriel

Classe d'organe du système MedDRA	T40/A5 (N=143)	T40/A10 (N=129)	T80/A5 (N=146)	T80/A10 (N=142)	T40 (N=130)	T80 (N=135)	A5 (N=140)	A10 (N=129)
Terme préconisé	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Total avec tout effet indésirable	33	38	37	44	36	35	36	40
Troubles gastro-intestinaux								
Nausées	0	0	1	0	0	1	3	1

Classe d'organe du système MedDRA	T40/A5 (N=143)	T40/A10 (N=129)	T80/A5 (N=146)	T80/A10 (N=142)	T40 (N=130)	T80 (N=135)	A5 (N=140)	A10 (N=129)
Terme préconisé	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Troubles généraux et troubles associés au site d'administration								
Malaise thoracique/Douleur dans la poitrine	1	1	1	2	2	0	1	1
Fatigue	2	0	1	1	2	3	1	1
Œdème	0	3	1	2	0	0	1	2
Œdème périphérique	1	6	2	11	1	1	1	18
Infections et infestations								
Influenza	1	1	3	2	0	0	1	2
Infection des voies respiratoires supérieures	1	1	2	1	1	2	1	2
Troubles du métabolisme et de l'alimentation								
Hypokaliémie*	0	0	0	0	0	2	0	0
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif								
Douleur dorsale	3	3	1	2	0	2	4	1
Spasmes musculaires	0	1	0	2	2	0	1	1
Myalgie	0	1	0	1	0	2	2	0
Troubles du système nerveux								
Étourdissements	5	2	4	1	1	1	3	0

T = Telmisartan à 40 ou 80 mg

A = Amlodipine à 5 ou 10 mg

* Coïncidence

Effets indésirables courants signalés au cours des études cliniques – association de telmisartan et d’amlodipine (>1 %)

Troubles généraux : œdème périphérique

Troubles du système nerveux : étourdissements

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (<1 %) pour l’association de telmisartan et d’amlodipine

Troubles sanguins et du système lymphatique : anémie, éosinophilie, thrombocytopénie

Troubles cardiaques : bradycardie, palpitations, tachycardie

Troubles auditifs et labyrinthiques : vertiges

Troubles oculaires : déficience visuelle

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, diarrhée, vomissements, nausées, hypertrophie gingivale, dyspepsie, sécheresse de la bouche, flatulence, gêne abdominale

Troubles généraux : asthénie (faiblesse), douleur thoracique, fatigue, œdème, malaise, syndrome grippal

Troubles hépato-biliaires : fonction hépatique anormale, trouble du foie

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité, réaction anaphylactique

Infections et infestations : cystite, septicémie, y compris des cas mortels, infections des voies urinaires, infections des voies respiratoires supérieures

Investigations : enzyme hépatique augmentée, élévation du taux sanguin d’acide urique, diminution du taux d’hémoglobine, élévation du taux sanguin de créatinine, élévation du taux sanguin de créatinine-phosphokinase

Troubles du métabolisme et de l’alimentation : hyperkaliémie, hypoglycémie (chez des patients diabétiques)

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, douleur dorsale, spasmes musculaires (crampes dans les jambes), myalgie, douleur dans les extrémités (douleur dans les jambes), douleur dans les tendons (symptômes semblables à ceux d’une tendinite)

Troubles du système nerveux : syncope (évanouissement), somnolence, migraine, céphalée, neuropathie périphérique, paresthésie, hypoesthésie, dysgueusie, tremblements

Troubles psychiatriques : dépression, anxiété, insomnie

Troubles rénaux et urinaires : nycturie, atteinte rénale (y compris lésion rénale aiguë)

Troubles du système reproductif et des seins : dysfonction érectile

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux, dyspnée

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : eczéma, érythème, éruption cutanée, prurit, éruption cutanée d'origine médicamenteuse, éruption cutanée toxique, hyperhidrose, urticaires, œdème de Quincke

Troubles vasculaires : hypotension, hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (<1 %) avec l'amlopidine

Les effets indésirables suivants peuvent survenir d'après l'expérience avec la monothérapie par amlodipine, mais n'ont pas encore été observés avec ce traitement d'association à dose fixe.

Troubles sanguins et du système lymphatique : leucopénie

Troubles cardiaques : infarctus du myocarde, arythmie, tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque

Troubles auditifs et labyrinthiques : acouphène

Troubles oculaires : diplopie

Troubles gastro-intestinaux : changement au niveau des habitudes d'aller à la selle, pancréatite, gastrite, constipation, dysphagie

Troubles généraux : douleur, prise de poids, perte de poids, frissons

Troubles hépato-biliaires : hépatite, ictère, enzyme hépatique augmentée (indicatifs d'une cholestase)

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de l'alimentation : hyperglycémie

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : tuméfaction articulaire

Troubles du système nerveux : trouble extrapyramidal, hypertonie

Troubles psychiatriques : humeur modifiée, confusion, nervosité

Troubles rénaux et urinaires : trouble de la miction, pollakiurie

Trouble du système reproductif et des seins : gynécomastie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : rhinite, épistaxis

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : alopecie, purpura, décoloration de la peau, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, réaction de photosensibilité, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, œdème de Quincke accompagné de difficultés respiratoires

Troubles vasculaires : vasculite, ischémie périphérique

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables signalés après la commercialisation énumérés ci-dessous sont tirés de la monographie de chaque produit. Étant donné que ces effets sont signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Telmisartan

Depuis l'introduction du telmisartan sur le marché, les cas suivants ont été signalés : anxiété, étourdissements, vision trouble, vertiges, distension abdominale, douleur abdominale, haut-le-cœur, hyperhidrose, arthralgie, myalgie, spasme musculaire, douleur dorsale, asthénie, douleur dans les extrémités, fatigue, douleur thoracique, élévation du taux sérique de créatinine, érythème, prurit, syncope/évanouissement, insomnie, dépression, gêne abdominale, vomissements, hypotension (y compris hypotension orthostatique), bradycardie, tachycardie, fonction hépatique anormale/trouble hépatique, atteinte rénale, y compris lésion rénale aiguë, hyperkaliémie, dyspnée, anémie, éosinophilie, thrombocytopenie, hyponatrémie et faiblesse. La fréquence de ces effets est inconnue. Comme c'est le cas avec d'autres antagonistes de l'angiotensine II, de rares cas d'œdème de Quincke (y compris des cas mortels), de prurit, d'éruption cutanée et d'urticaires ont été signalés.

Des cas de douleur musculaire, de faiblesse musculaire, de myosite et de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients recevant des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

De plus, depuis la commercialisation du telmisartan, des cas d'élévation de la concentration sanguine de créatinine-phosphokinase ont été signalés.

Amlodipine

D'après l'expérience post-commercialisation, un ictère et une élévation des enzymes hépatiques (indicatifs d'une cholestase ou hépatite) suffisamment graves pour nécessiter l'hospitalisation dans certains cas ont été signalés avec l'utilisation de l'amlodipine.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- L'utilisation concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), y compris le composant telmisartan dans APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE, avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients atteints de diabète sucré (type 1 ou type 2) ou présentant une atteinte rénale modérée à grave (DFG <60 mL/min/1,73 m²) est contre-indiquée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Inhibition double du système rénine-angiotensine \(SRA\)](#) et [Rénal](#), et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine \(SRA\) avec les ARA, les IEC ou les médicaments contenant de l'aliskirène](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune interaction entre les deux composants de cette association à dose fixe n'a été observée dans les études cliniques.

Aucune nouvelle étude sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec telmisartan et d'amlodipine et d'autres produits médicinaux.

Amlodipine

Les inhibiteurs calciques dihydropyridiniques subissent une biotransformation sous la médiation du cytochrome P450, principalement par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP3A4. L'administration d'amlodipine en concomitance avec d'autres médicaments qui empruntent la même voie de biotransformation peut avoir pour effet de modifier la biodisponibilité de l'amlodipine ou de ces médicaments. À l'instauration ou à l'interruption de l'administration concomitante d'amlodipine, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des médicaments métabolisés de la même manière, notamment ceux dont l'indice thérapeutique est faible, afin de maintenir une concentration thérapeutique optimale dans le sang, et ce, particulièrement chez les patients qui présentent une atteinte rénale ou hépatique.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction avec le mode de vie n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité attendue de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

L'administration simultanée de telmisartan n'a pas non plus entraîné d'interaction cliniquement significative avec l'acétaminophène, l'amlodipine, le glyburide ou l'hydrochlorothiazide.

Tableau 4 : Interactions médicament-médicament possibles ou établies avec le telmisartan + amlodipine

Telmisartan + amlodipine	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
Autres agents antihypertenseurs	T	L'utilisation concomitante d'autres produits médicinaux antihypertenseurs peut intensifier l'effet antihypertenseur de telmisartan et amlodipine.	Doit être pris en considération dans le cas d'utilisation concomitante.
Agents ayant le potentiel d'abaisser la tension artérielle	T	D'après leurs propriétés pharmacologiques, on peut s'attendre à ce que les produits médicinaux suivants intensifient les effets hypotenseurs de tous les agents antihypertenseurs, y compris telmisartan et amlodipine, comme par exemple, le baclofène, l'amifostine. De plus, la consommation d'alcool ou la prise de barbituriques, de narcotiques ou d'antidépresseurs peut aggraver l'hypotension orthostatique.	Doit être pris en considération dans le cas d'utilisation concomitante.
Corticostéroïdes (par voie systémique)	T	Réduction de l'effet antihypertenseur.	Doit être pris en considération dans le cas d'utilisation concomitante.

Légende : C = étude de cas; EC =essai clinique; T = En théorie

Tableau 5 : Interactions médicament-médicament possibles ou établies avec le telmisartan

Telmisartan	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
Agents augmentant les concentrations sériques de potassium	T	Le telmisartan, composant d'APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE, réduit la production d'aldostérone.	Les diurétiques d'épargne potassique ou les suppléments de potassium ne doivent être utilisés que dans les cas documentés d'hypokaliémie et en vérifiant fréquemment les concentrations sériques de potassium. Les succédanés du sel à base de potassium doivent également être utilisés avec précaution. Un diurétique thiazidique concomitant peut atténuer les effets du telmisartan sur le potassium sérique.
Digoxine	EC	Lorsque le telmisartan a été employé avec la digoxine, des augmentations moyennes de la concentration de la digoxine en pic plasmatique (49 %) et en creux plasmatique (20 %) ont été observées.	Il est recommandé de surveiller les concentrations de digoxine et de faire les modifications posologiques appropriées à l'instauration du traitement par APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE, de l'ajustement de sa dose ou de l'interruption du traitement, afin de maintenir des concentrations plasmatiques appropriées de digoxine.
Diurétiques	Hydrochlorothiazide (EC)	Les patients qui prennent des diurétiques, en particulier ceux qui viennent de commencer à en prendre, peuvent à l'occasion présenter une baisse excessive de la tension artérielle après le début du traitement par telmisartan.	La possibilité d'une hypotension symptomatique avec l'emploi de telmisartan peut être minimisée en interrompant le diurétique avant d'administrer et/ou de réduire la dose initiale de telmisartan. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée avec les diurétiques thiazidiques.

Telmisartan	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par des ARA, des IECA ou des médicaments à base d'aliskiren	T	Le traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.	L'inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par des ARA, des IECA ou des médicaments à base d'aliskiren est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète et/ou présentant une atteinte rénale, et n'est généralement pas recommandée chez les autres patients. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) .
Sels de lithium	EC	Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et une toxicité ont été signalées avec l'emploi concomitant de lithium et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. De rares cas ont également été signalés avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris le telmisartan.	Il est recommandé de surveiller les concentrations sériques de lithium durant le traitement concomitant.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	L'association d'antagonistes de l'angiotensine II (telmisartan) et d'AINS (y compris l'AAS et les inhibiteurs de la COX-2) pourrait représenter un risque plus élevé d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie.	La tension artérielle et la fonction rénale doivent être surveillées plus étroitement dans ce cas étant donné qu'il pourrait y avoir à l'occasion une augmentation substantielle de la tension artérielle. Une surveillance de la fonction rénale au début et

Telmisartan	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		Les AINS (y compris l'AAS et les inhibiteurs de la COX-2) et les antagonistes de l'angiotensine II exercent un effet synergique sur la diminution de la filtration glomérulaire. Chez les patients présentant une atteinte rénale préexistante, cette association médicamenteuse peut causer une insuffisance rénale aiguë.	pendant le traitement doit être recommandée. L'emploi concomitant d'ibuprofène et de telmisartan n'a pas entraîné d'interaction cliniquement significative.
Ramipril	EC	Dans une étude, l'emploi concomitant de telmisartan et de ramipril a entraîné une augmentation maximale de 2,5 fois de l'ASC ₀₋₂₄ et de la C _{max} du ramipril et du ramiprilat.	La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.
Warfarine	EC	L'emploi de telmisartan pendant 10 jours a légèrement diminué les concentrations plasmatiques minimales moyennes de warfarine.	La diminution de la concentration plasmatique minimale moyenne de warfarine n'a pas entraîné de modification du rapport international normalisé (RIN).

Légende : C = étude de cas; EC =essai clinique; T = En théorie

Tableau 6 : Interactions médicament-médicament possibles ou établies avec l'amlodipine

Amlodipine	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p. ex. diltiazem, érythromycine, antifongiques azolés,	EC T	L'administration concomitante d'une dose quotidienne de 180 mg de diltiazem et de 5 mg d'amlodipine à des patients	L'utilisation concomitante doit se faire avec prudence. Une surveillance clinique et un ajustement de la dose

Amlodipine	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
quinidine, terféndine et warfarine)		<p>âgés (69 à 87 ans) hypertendus a entraîné une hausse de 57 % de l'exposition générale à l'amlodipine.</p> <p>L'administration concomitante d'amlodipine et d'érythromycine à des volontaires en santé (18 à 43 ans) a entraîné une augmentation de 22 % de l'exposition générale à l'amlodipine.</p>	<p>peuvent être nécessaires.</p> <p>Ces changements pharmacocinétiques peuvent être plus marqués chez les personnes âgées.</p>
<p>Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole, itraconazole, ritonavir)</p> <p>Clarithromycine</p>	<p>T</p> <p>EC</p>	<p>Possibilité d'une augmentation significative de la concentration plasmatique de l'amlodipine plus importante que celle observée avec le diltiazem.</p> <p>Chez les patients âgés (>65 ans), l'administration concomitante d'amlodipine et de clarithromycine a été associée à un risque accru d'hospitalisation pour cause de lésion rénale aiguë.</p>	<p>Il faut faire preuve de prudence lorsqu'APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE est administré en concomitance avec des inhibiteurs du CYP3A4, et il est nécessaire de surveiller le traitement. Un ajustement de la posologie d'APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE peut aussi s'avérer nécessaire lors d'une telle association. Il faut recommander aux patients de consulter un médecin sans tarder s'ils présentent un œdème ou une enflure des membres inférieurs; un gain de poids soudain et inexplicé; de la difficulté à respirer; une douleur ou une oppression thoracique; ou une hypotension qui se manifeste par des étourdissements, des évanouissements ou des effets orthostatiques.</p> <p>Il faut éviter d'administrer</p>

Amlodipine	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
			<p>APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE en concomitance avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4.</p> <p>(voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)</p>
Inducteurs du CYP3A4 (p. ex. phénobarbital, phénytoïne, rifampicine)	T	<p>On ne dispose d'aucune donnée concernant l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine.</p> <p>L'emploi concomitant d'amlodipine et d'un inducteur du CYP3A4 pourrait entraîner une réduction de la concentration plasmatique de l'amlodipine et ainsi diminuer ses effets hypotenseurs.</p>	<p>L'utilisation concomitante doit se faire avec prudence. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE en concomitance avec un inducteur du CYP3A4; il peut être nécessaire d'ajuster la dose pour maintenir l'efficacité du médicament. La tension artérielle doit être surveillée et un ajustement de la dose doit être envisagé pendant et après l'administration concomitante, particulièrement s'il s'agit d'inducteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. rifampicine, Hypericum perforatum). Par conséquent, il est nécessaire de surveiller le traitement.</p>
Cimétidine, warfarine, digoxine	EC	Sans objet.	<p>Les études sur les interactions pharmacocinétiques avec l'amlodipine menées chez des volontaires en santé ont révélé que la cimétidine n'a pas altéré la pharmacocinétique de l'amlodipine et que l'amlodipine n'a pas modifié l'effet de la warfarine sur le</p>

Amlodipine	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
			temps de prothrombine ni la concentration sérique de la digoxine ou sa clairance rénale.
Anti-acides	EC	Sans objet.	Chez 24 sujets, l'administration concomitante de Maalox® (hydroxyde de magnésium et hydroxyde d'aluminium) n'a pas eu d'effet sur le devenir d'une dose unique de 5 mg d'amlodipine.
Bêta-bloquants	T	L'amlodipine peut accentuer l'effet hypotenseur des bêta-bloquants.	Lorsqu'on administre un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques en concomitance avec APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE, on doit surveiller attentivement les patients, car la baisse de la résistance vasculaire périphérique produite par l'amlodipine peut accentuer l'effet hypotenseur du bêta-bloquant.
Sildénafil	EC	Une dose unique de 100 mg de sildénafil (Viagra) chez des sujets atteints d'hypertension essentielle n'a eu aucun effet sur l'ASC ni sur la C _{max} de l'amlodipine. Lorsqu'on a administré du sildénafil (100 mg) en association avec de l'amlodipine à raison de 5 ou de 10 mg à des patients hypertendus, la baisse moyenne additionnelle de la tension artérielle en décubitus était	Il est recommandé de surveiller la tension artérielle et le traitement antihypertenseur peut être ajusté.

Amlodipine	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
		de 8 mmHg pour la tension systolique et de 7 mmHg pour la tension diastolique.	
Atorvastatine	EC	Chez des volontaires en santé, l'administration en concomitance de doses multiples de 10 mg d'amlodipine et d'atorvastatine à 80 mg n'a eu aucun effet clinique notable sur l'ASC (augmentation moyenne de 18 %), la C _{max} ni le T _{max} de l'atorvastatine.	Une surveillance étroite est requise.
Simvastatine	EC	L'administration concomitante de doses multiples de 10 mg d'amlodipine et de 80 mg de simvastatine a entraîné une hausse de 77 % de l'exposition à la simvastatine par comparaison à l'administration de simvastatine seule.	Il faut limiter la dose de simvastatine à 20 mg par jour chez les patients traités par l'amlodipine.
Immunosuppresseurs Cyclosporine	EC EC	L'amlodipine peut augmenter l'exposition systémique de la cyclosporine ou du tacrolimus durant l'utilisation concomitante. À l'exception d'une étude menée chez des sujets ayant subi une greffe rénale, aucune autre étude sur les interactions entre la cyclosporine et l'amlodipine n'a été réalisée chez des volontaires en santé ni chez	Il est recommandé de surveiller fréquemment les concentrations sanguines en fin de dose de la cyclosporine et du tacrolimus et d'ajuster la dose lorsqu'il est approprié de le faire.

Amlodipine	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
Tacrolimus	É	<p>d'autres populations. Une étude prospective menée chez des patients hypertendus ayant subi une greffe rénale (n=11) a révélé une hausse moyenne de 40 % de la concentration de cyclosporine en fin de dose lors de son administration concomitante avec l'amlodipine.</p> <p>Il se peut que la concentration sanguine de tacrolimus augmente lorsque celui-ci est administré en association avec l'amlodipine.</p>	
Inhibiteurs des cibles mécanistes de la rapamycine (mTOR)	EC T	<p>Les inhibiteurs de mTOR comme le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus sont des substrats du CYP3A4. L'amlodipine est un inhibiteur faible du CYP3A4. Utilisée en concomitance avec des inhibiteurs de mTOR, l'amlodipine pourrait accroître l'exposition aux inhibiteurs de mTOR.</p>	La prudence s'impose.
Dantrolène	T	<p>Chez les animaux, une fibrillation ventriculaire mortelle et un collapsus cardiovasculaire ont été observés en association avec une hyperkaliémie suivant l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie intraveineuse.</p>	<p>En raison du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante de dantrolène et d'inhibiteurs des canaux calciques, tels que l'amlodipine, chez les patients susceptibles de</p>

Amlodipine	Source de la preuve	Effet	Commentaire clinique
			présenter une hyperthermie maligne et pour la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

L'amlodipine se caractérise par un faible taux de clairance hépatique (faible effet de premier passage) et, de ce fait, par une forte biodisponibilité; on peut donc s'attendre à ce que le risque d'un effet d'importance clinique attribuable à une hausse de sa concentration plasmatique soit assez faible, lorsqu'on l'administre en concomitance avec des médicaments qui, à l'égard du cytochrome P450, lui font compétition ou exercent un effet inhibiteur (p. ex. benzodiazépines, flécaïnide, imipramine, propafénone, théophylline).

9.5 Interactions médicament-aliment

Lorsque le telmisartan est pris avec de la nourriture, la diminution de l'aire sous la courbe de concentration plasmatique par rapport au temps (ASC) du telmisartan varie entre environ 6 % (dose de 40 mg) et environ 19 % (dose de 160 mg). Trois heures après la prise, les concentrations plasmatiques sont semblables, peu importe si le telmisartan est pris à jeun ou avec des aliments (voir [10.3 Pharmacocinétique, Distribution](#)).

La prise d'amlodipine en association avec la consommation de pamplemousse ou de jus de pamplemousse n'est pas recommandée étant donné que la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients et intensifier les effets de réduction de la tension artérielle.

Association à dose fixe de telmisartan et d'amlodipine :

Une étude évaluant la biodisponibilité a été menée dans le but de déterminer l'effet de la nourriture sur les paramètres pharmacocinétiques du telmisartan et de l'amlodipine employés en association sous forme d'un comprimé à dose fixe. La biodisponibilité et les paramètres pharmacocinétiques de la teneur la plus élevée de l'association à dose fixe qui sera commercialisée (T80/A10) ont été évalués auprès de 39 sujets (20 hommes et 19 femmes) à jeun et suivant la consommation d'un repas normalisé à teneur élevée en gras et en calories à des fins de comparaison. On a observé une réduction d'environ 25 % de la concentration de telmisartan après le repas à teneur élevée en gras comparativement à la concentration à jeun. La réduction de la concentration de telmisartan était plus importante chez les femmes que les hommes. Dans les mêmes conditions, la concentration d'amlodipine était légèrement plus élevée après le repas à teneur élevée en gras. La demi-vie terminale du telmisartan et de l'amlodipine était inchangée, peu importe si le sujet était à jeun ou s'il avait consommé le repas à teneur élevée en gras. Les résultats de cette étude sont plus concluants pour l'amlodipine que

pour le telmisartan étant donné que l'intervalle de confiance prédéterminé pour l'évaluation de la biodisponibilité du telmisartan a été dépassé. Par conséquent, l'absence d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques avec la prise de nourriture peut être confirmée pour l'amlodipine, mais pas pour le telmisartan.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis est un inducteur du CYP3A4. L'emploi concomitant d'amlodipine et d'un inducteur du CYP3A4 peut entraîner une réduction de la concentration plasmatique de l'amlodipine et ainsi diminuer ses effets hypotenseurs. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre l'amlodipine en concomitance avec un inducteur du CYP3A4; il peut être nécessaire de modifier la dose pour maintenir l'efficacité. Par conséquent, il est nécessaire de surveiller le traitement.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec les tests de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Telmisartan

Le telmisartan est un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II actif par voie orale. Grâce à l'inhibition sélective de la liaison de l'angiotensine II aux récepteurs AT₁, le telmisartan bloque les effets de vasoconstriction et de sécrétion d'aldostérone de l'angiotensine II. Le telmisartan ne présente aucune activité agoniste partielle au niveau des récepteurs AT₁ et n'a essentiellement aucune affinité pour les récepteurs AT₂. On retrouve les récepteurs AT₂ dans de nombreux tissus, mais ils n'ont pas été associés à ce jour à une homéostasie cardiovasculaire. Des études *in vitro* sur la liaison ont indiqué que le telmisartan n'a aucune affinité pertinente pour d'autres récepteurs, et ne bloque pas non plus la rénine plasmatique chez l'humain.

Le telmisartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine, également appelée kininase II, enzyme transformant l'angiotensine I en angiotensine II et décomposant la bradykinine; il n'influence pas non plus la rénine ni les autres récepteurs hormonaux ni les canaux ioniques participant à la régulation cardiovasculaire de la tension artérielle et de l'homéostasie sodique.

Chez les patients hypertendus, l'inhibition des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II entraîne une augmentation deux à trois fois plus élevée des concentrations plasmatiques de rénine et d'angiotensine II. Les effets prolongés de l'augmentation de la stimulation des récepteurs AT₂ par l'angiotensine II sont inconnus.

Amlodipine

L'amlodipine est un inhibiteur de l'entrée des ions calcium dans la cellule de la classe des dihydropyridines (bloqueurs des canaux calciques lents ou inhibiteur calcique) et bloque le passage transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et dans le muscle lisse vasculaire.

L'action antihypertensive de l'amlodipine est due à un effet de relaxation direct sur le muscle lisse vasculaire, ce qui entraîne une réduction de la résistance vasculaire périphérique et de la tension artérielle. Les données expérimentales indiquent que l'amlodipine se fixe à la fois aux récepteurs des dihydropyridines et autres récepteurs non dihydropyridiques. L'amlodipine est relativement sélective, exerçant un effet plus prononcé sur les cellules du muscle lisse vasculaire que sur les cellules du muscle cardiaque.

Chez les patients atteints d'hypertension, une posologie unique quotidienne d'amlodipine entraîne une réduction cliniquement significative de la tension artérielle en position couchée et debout tout au long de l'intervalle de 24 heures. En raison du début d'action lent de l'amlodipine, aucun cas d'hypotension aiguë n'a été observé.

10.2 Pharmacodynamie

Groupe pharmacothérapeutique : antagoniste de l'angiotensine II (telmisartan), associations avec dérivés des dihydropyridines (amlodipine), code ATC : C09DB04.

Telmisartan et amlodipine associe deux agents antihypertenseurs aux mécanismes d'action différents, soit le telmisartan, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, et l'amlodipine, un inhibiteur calcique de la classe des dihydropyridines, dans le but de maîtriser la tension artérielle chez les patients atteints d'hypertension essentielle.

L'association de ces substances entraîne un effet antihypertenseur additif, permettant ainsi de réduire de façon plus prononcée la tension artérielle qu'avec l'un ou l'autre des composants du produit administrés seuls.

La dose unique quotidienne de telmisartan et amlodipine entraîne une réduction efficace et uniforme de la tension artérielle tout au long de l'intervalle posologique de 24 heures.

Patients diabétiques : De multiples analyses d'exploration post-hoc ont été effectuées à partir des trois essais sur les résultats cardiovasculaires (ONTARGET, TRANSCEND et PRoFESS). Dans le cadre des essais TRANSCEND et PRoFESS, un risque plus élevé de décès d'origine cardiovasculaire soudain a été observé avec le telmisartan par rapport au placebo chez des patients diabétiques n'ayant jamais reçu de diagnostic de coronaropathie, mais non chez ceux présentant des antécédents documentés de coronaropathie. Ce risque plus élevé n'a pas été observé dans l'étude ONTARGET avec le telmisartan par rapport au ramipril chez des patients diabétiques n'ayant jamais reçu de diagnostic de coronaropathie.

Ces observations chez les patients diabétiques présentant un risque d'événements cardiovasculaires plus élevé pourraient être associées à une coronaropathie préexistante, mais asymptomatique ou inapparente. Les patients diabétiques présentant une coronaropathie non

diagnostiquée et, par conséquent, non traitée, peuvent courir un risque plus élevé si la tension artérielle est abaissée de façon excessive, comme à l'instauration d'un traitement antihypertenseur, en raison d'une réduction additionnelle de l'irrigation dans une artère coronaire déjà rétrécie.

Telmisartan

Chez des volontaires normaux, une dose de 80 mg de telmisartan a inhibé d'environ 90 % la réponse vasopressive causée par la perfusion intraveineuse d'angiotensine II, et ce, à la concentration maximale, et environ 40 % de cette inhibition a persisté pendant 24 heures.

Chez des patients hypertendus dont la fonction rénale était normale, aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur le débit plasmatique rénal, la fraction de filtration ni le débit de filtration glomérulaire. Lors d'études à doses multiples menées auprès de patients hypertendus, le telmisartan n'a eu aucun effet indésirable sur la fonction rénale, tel que l'ont démontré des mesures du taux sérique de créatinine sérique et d'azote uréique.

Les effets antihypertenseurs du telmisartan ont été démontrés lors de six essais cliniques contrôlés par placebo menés auprès d'un total de 1 773 patients, dont 1 031 ont reçu le telmisartan. À l'instauration du traitement par telmisartan, une baisse de la tension artérielle a été observée après la prise de la première dose, et l'effet antihypertenseur a graduellement augmenté à la poursuite du traitement qui a duré un maximum de 12 semaines; la majeure partie de cette augmentation a été observée durant le premier mois de traitement. Le début de l'activité antihypertensive se manifeste dans les 3 heures suivant la prise d'une dose orale unique. L'effet antihypertenseur de la prise d'une dose unique quotidienne de telmisartan persiste durant l'intervalle posologique complet de 24 heures. L'ampleur de la diminution de la tension artérielle par rapport à la valeur initiale, après la soustraction des valeurs placebo, était en moyenne de -11,3/-7,3 mmHg (TAS/TAD) pour la dose unique quotidienne de 40 mg de telmisartan, et de -13,7/-8,1 mmHg pour la dose unique quotidienne de 80 mg de telmisartan. Après l'arrêt brusque du traitement par telmisartan, la tension artérielle est graduellement revenue aux valeurs initiales après quelques jours. Lors des études prolongées (non contrôlées par placebo), l'effet du telmisartan semblait se maintenir pendant au moins un an.

Chez les patients ayant reçu 80 mg de telmisartan, une fois par jour, et nécessitant une diminution additionnelle de la tension artérielle, l'ajout d'une faible dose d'hydrochlorothiazide (12,5 mg) a entraîné une diminution supplémentaire de la tension artérielle de l'ordre de -9,4/-7,0 mmHg.

L'effet antihypertenseur de la prise d'une dose unique quotidienne de telmisartan (40-80 mg) était semblable à celui observé avec l'emploi d'une dose unique quotidienne d'amlodipine (5-10 mg), d'aténolol (50-100 mg), d'énalapril (5-20 mg) et de lisinopril (10-40 mg).

Aucun changement de la fréquence cardiaque n'a été observé chez les patients ayant reçu le telmisartan durant les essais contrôlés.

Lors d'essais cliniques avec surveillance post-dose en clinique, aucun effet de diminution maximale excessive de la tension artérielle n'a été observé, même après la première dose, et

l'incidence d'hypotension orthostatique symptomatique était très faible (0,04 %). La mesure ambulatoire de la tension artérielle a révélé un rapport creux/pic de 24 heures pour le telmisartan d'au moins 80 % pour la tension artérielle systolique et diastolique.

L'effet antihypertenseur du telmisartan n'est pas influencé par l'âge, le poids ni l'indice de masse corporelle du patient.

Amlodipine

Chez des patients hypertendus dont la fonction rénale était normale, des doses thérapeutiques d'amlodipine ont entraîné une diminution de la résistance vasculaire rénale et une augmentation du débit de filtration glomérulaire et un débit plasmatique rénal efficace, et ce, sans toutefois modifier la fraction de filtration ou la protéinurie.

L'amlodipine n'a pas été associée à des effets métaboliques indésirables ni à des changements du taux plasmatique de lipides et peut être prescrite aux patients atteints d'asthme, de diabète et de goutte.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 7 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du telmisartan (moyennes arithmétiques, CV%) chez des volontaires en santé, hommes âgés de 20 à 47 ans

Administration	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _½ (h)	ASC _{0-∞} (ng h/mL)	CL (mL/min)	V _{z/f} (L)
Dose unique, 40 mg, comprimé	32,1 (44,9)	1,75 (27,9)	19,6 (36,8)	360 (61,5)	2 670 (61,4)	4 490 (84,9)

Administration	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)*	t _½ (h)	ASC _{0-∞} (ng h/mL)	CL (mL/min)	V _{z/f} (L)
80 mg, comprimé	245 (69,4)	1,00 (0,5-2,00)	27,29 (37,28)	1 280 (91,71)	1 766 (68,68)	3 890 (95,49)

*Médian

Les paramètres pharmacocinétiques de l'utilisation concomitante de telmisartan et d'amlodipine sous forme de traitement d'association libre ont été évalués dans deux études :

Dans le cadre d'une étude ouverte, à répartition aléatoire et à permutations menée auprès de sujets en santé, les paramètres pharmacocinétiques de la prise répétée par voie orale de doses de 10 mg par jour d'amlodipine et de 10 mg d'amlodipine en association avec 120 mg de telmisartan par jour ont été évalués. Pour cette étude, le traitement de référence était l'amlodipine, à raison de 10 mg par jour. Une dose de 10 mg d'amlodipine ou de 10 mg d'amlodipine en association avec une monothérapie par telmisartan a été utilisée pendant

9 jours. Une période de sevrage médicamenteux de 13 à 15 jours a été observée entre les deux périodes de traitement.

Les rapports moyens géométriques et les intervalles de confiance à 90 % pour l' $ASC_{\tau,ss}$ et la $C_{max,ss}$ pour l'amlodipine avec (T) et sans telmisartan (R) étaient les suivants :

Paramètre N=36	Rapport T/R [%]	IC à 90 %	
		limite inférieure [%]	limite supérieure [%]
$ASC_{\tau,ss}$	106	98	116
$C_{max,ss}$	106	97	114

L'intervalle de confiance pour le rapport de l' $ASC_{\tau,ss}$ se situait dans les limites de bioéquivalence prédéterminées de 80 à 125 % et l'intervalle de confiance pour le rapport de la $C_{max,ss}$ se situait dans les limites de bioéquivalence prédéterminées de 80 à 125 %. Selon les paramètres d'évaluation principaux, soit l' $ASC_{\tau,ss}$ et la $C_{max,ss}$, la bioéquivalence de l'amlodipine a été démontrée, et on a conclu qu'il n'y avait aucune interaction médicamenteuse entre l'amlodipine et le telmisartan.

Les paramètres pharmacocinétiques de doses orales répétées de 80 mg de telmisartan à l'état d'équilibre administrées seules et en association avec des doses orales répétées de 10 mg d'amlodipine ont été évalués à l'état d'équilibre dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, ouverte et à deux permutations. Le traitement de référence était le telmisartan, à raison de 80 mg par jour, administré seul, pendant 9 jours. Le traitement à l'étude était la prise de 80 mg par jour de telmisartan en association avec une dose de 10 mg par jour d'amlodipine pendant 9 jours additionnels. Un sevrage médicamenteux de 15 jours a été observé entre les deux périodes de l'étude.

Les rapports moyens géométriques et les intervalles de confiance à 90 % pour l' $ASC_{\tau,ss}$ et la $C_{max,ss}$ pour le telmisartan avec (T) et sans amlodipine (R) étaient les suivants :

Paramètre N=36	Rapport T/R [%]	IC à 90 %	
		limite inférieure [%]	limite supérieure [%]
$ASC_{\tau,ss}$	98	89	107
$C_{max,ss}$	89	76	104

L'intervalle de confiance pour le rapport de l' $ASC_{\tau,ss}$ se situait dans les limites de bioéquivalence prédéterminées de 80 à 125 % et l'intervalle de confiance pour le rapport de la $C_{max,ss}$ se situait dans les limites de bioéquivalence prédéterminées de 75 à 133 %. Ce dernier était défini pour être plus vaste que celui de l' $ASC_{\tau,ss}$ puisqu'il est connu que le telmisartan est un médicament dont la C_{max} varie considérablement entre les sujets et qu'il est associé à une grande marge thérapeutique. On a conclu qu'il n'y avait aucun changement cliniquement significatif au niveau

de l'exposition systémique au telmisartan à 80 mg administré en association avec 10 mg d'amlodipine à l'état d'équilibre ni interaction médicament- médicament pertinente pour ce qui est de l'effet de l'amlodipine sur le telmisartan.

Paramètres pharmacocinétiques du traitement d'association à dose fixe

Le taux et l'ampleur de l'absorption de telmisartan et de l'amlodipine sont équivalents à la biodisponibilité du telmisartan et de l'amlodipine pris sous forme de comprimés individuels.

Paramètres pharmacocinétiques des composants individuels

Absorption :

Telmisartan : Par suite d'une prise orale, le telmisartan est bien absorbé et sa biodisponibilité absolue moyenne est d'environ 50 %. Les concentrations maximales moyennes du telmisartan sont atteintes une demi-heure à une heure après la prise.

Le profil pharmacocinétique du telmisartan se caractérise par des augmentations plus que proportionnelles des concentrations plasmatiques (C_{max} et ASC) à des doses ascendantes supérieures à 40 mg. Le telmisartan présente une cinétique de décroissance bi-exponentielle avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 24 heures, et ne s'accumule pas dans le plasma avec la répétition de la dose unique quotidienne.

Amlodipine : Par suite de la prise orale de doses thérapeutiques d'amlodipine seule, la concentration plasmatique maximum de l'amlodipine a été atteinte en 6 à 12 heures. La biodisponibilité absolue a été calculée comme étant entre 64 et 80 %. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas affectée par l'ingestion de nourriture.

Distribution :

Telmisartan : Le telmisartan se lie à >99,5 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine et à l'alpha1-acide-glycoprotéine. La liaison protéinique plasmatique est uniforme aux concentrations atteintes avec les doses thérapeutiques. Le volume de distribution du telmisartan est d'environ 500 litres, ce qui indique d'autres sites de liaison tissulaires.

Lorsque le telmisartan est pris avec de la nourriture, la diminution de l'aire sous la courbe de concentration plasmatique par rapport au temps (ASC) du telmisartan varie entre environ 6 % (40 mg) et environ 19 % (160 mg), et la diminution de la C_{max} varie entre environ 26 % (40 mg) et 56 % (160 mg). Toutefois, trois heures après la prise, les concentrations plasmatiques sont semblables peu importe si le telmisartan est pris avec ou sans aliment. La réduction minimale de l'ASC ne devrait pas entraîner une réduction de l'efficacité thérapeutique (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.5 Interactions médicament-aliment](#)).

Amlodipine : Le volume de distribution de l'amlodipine est d'environ 21 L/kg. Les études *in vitro* menées avec l'amlodipine ont démontré qu'environ 97,5 % du médicament circulant se lie aux protéines plasmatiques chez les patients hypertendus.

Métabolisme :

Telmisartan : Le telmisartan est métabolisé par conjugaison avec l'acide glycuronique pour former un acylglycuroconjugué du telmisartan. Ce glycuroconjugué est le seul métabolite qui a été identifié dans le plasma humain et l'urine. Par suite de la prise d'une dose de telmisartan radiomarquée par voie orale et intraveineuse, la molécule-mère représentait environ 85 % et le glycuroconjugué environ 11 % de la radioactivité totale dans le plasma. Aucune activité pharmacologique n'a été démontrée pour le glycuroconjugué.

Les isoenzymes du CYP 450 ne sont pas à l'origine du métabolisme du telmisartan.

Amlodipine : L'amlodipine est métabolisée de façon extensive (environ 90 %) par le foie en métabolites inactifs.

Élimination :

Telmisartan : La clairance plasmatique totale du telmisartan est >800 mL/min. La demi-vie et la clairance totale ne semblent pas être fonction de la dose. L'excrétion biliaire est la principale voie d'élimination du telmisartan et de son métabolite. Par suite de l'administration intraveineuse et orale d'une dose de telmisartan radiomarquée au C¹⁴, 0,91 % et 0,49 % de la dose administrée a été retrouvée dans l'urine sous forme du glycuroconjugué, respectivement. La majorité de la dose orale et intraveineuse, soit >97 %, a été excrétée dans les fèces sous la forme de la molécule-mère.

Amlodipine : L'élimination de l'amlodipine du plasma se fait en deux phases, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30 à 50 heures. La concentration plasmatique à l'état d'équilibre est atteinte suivant l'emploi continu pendant 7 à 8 jours. Dix pour cent de l'amlodipine originale et 60 % des métabolites de l'amlodipine sont excrétés dans l'urine.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants (moins de 18 ans)** : La pharmacocinétique du telmisartan chez les patients âgés de moins de 18 ans n'a pas fait l'objet d'étude.
- **Personnes âgées :**
Telmisartan : La pharmacocinétique du telmisartan des personnes âgées n'est pas différente de celle des personnes de moins de 65 ans.
Amlodipine : L'intervalle avant l'obtention de la concentration plasmatique maximale d'amlodipine est semblable chez les patients âgés et plus jeunes. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, ce qui a pour effet d'augmenter l'aire sous la courbe (ASC) d'environ 60 % et la demi-vie d'élimination.
- **Sexe** : Les concentrations plasmatiques du telmisartan sont généralement 2 à 3 fois plus élevées chez les femmes que chez les hommes. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. La clairance du telmisartan est moins élevée chez les femmes et la réponse de la tension artérielle systolique en fin de dose est plus élevée que chez les hommes.

- **Polymorphisme génétique : *Telmisartan*** : Aucune étude n'a été menée en vue d'évaluer l'influence de polymorphismes génétiques sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie du telmisartan.
- **Origine ethnique** : L'efficacité de telmisartan et de l'amlodipine chez les patients de race noire (habituellement une population au taux de rénine faible), ne différait pas de façon significative de celle observée chez les autres patients.

Toutefois, étant donné que la majorité des patients dans chaque groupe de traitement de l'étude pivot n'étaient pas de race noire, la comparaison est difficile. Les valeurs initiales étaient généralement semblables pour les deux catégories de race. Dans les groupes recevant le traitement d'association, la diminution de la tension artérielle diastolique observée était numériquement moins élevée chez les sujets de race noire que chez les autres sujets, à l'exception du groupe de traitement T40+A10. Cette constatation n'est pas surprenante chez cette population généralement reconnue comme ayant un taux de rénine faible. Toutefois, d'après la réduction de la tension artérielle obtenue, l'association de telmisartan et d'amlodipine peut être considérée comme étant également efficace chez les patients de race noire.

- **Insuffisance hépatique : *Telmisartan*** : Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, les concentrations plasmatiques du telmisartan sont plus élevées, et la biodisponibilité absolue atteint presque 100 %. Une dose maximale de 40 mg est recommandée chez ces patients.

Amlodipine : La clairance de l'amlodipine est réduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique, ce qui a pour effet d'augmenter l'ASC d'environ 40 à 60 %. La posologie nécessaire n'a pas été établie pour les patients présentant un dysfonctionnement hépatique. À l'emploi d'amlodipine chez ces patients, la posologie doit être ajustée avec soin et graduellement en fonction de la réponse et de la tolérance du patient. L'emploi d'une dose initiale moins élevée doit être considéré.

- **Insuffisance rénale : *Telmisartan*** : L'excrétion rénale du telmisartan est négligeable. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez les patients hémodialysés, la C_{max} et l'ASC du telmisartan ont diminué considérablement comparativement à celles des volontaires en santé. Le telmisartan n'est pas éliminé durant l'hémodialyse.

Amlodipine : L'atteinte rénale n'influence pas de façon significative la pharmacocinétique de l'amlodipine. La dose initiale recommandée est de 5 mg une fois par jour. Au besoin, la dose peut être augmentée graduellement et avec prudence.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à une température de 15 °C à 30 °C.

Entreposer le médicament dans son contenant original afin de le protéger de la lumière et de l'humidité.

En raison de la propriété hygroscopique des comprimés, ils ne doivent être retirés de la plaquette alvéolée que peu de temps avant la prise.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a aucune instruction particulière de manipulation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination propre : Telmisartan

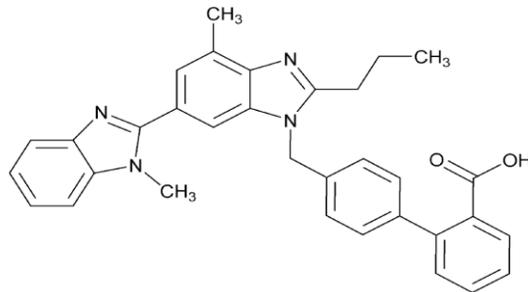
Dénomination chimique : [1,1'-biphényl]-acide 2-carboxylique, 4'-[(1,4'-diméthyl-2'-propyl [2,6'-bi-1H-benzimidazol]-1'-yl)méthyl-],

acide 4'-[[4-méthyl-6-(1-méthyl-2-benzimidazolyl)-2-propyl-1-benzimidazolyl]méthyl]-2-biphénylcarboxylique acide

4'-[[4-méthyl-6-(1-méthyl-1H-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1H-benzimidazol-1-yl]méthyl]biphényl-2-carboxylique

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{33}H_{30}N_4O_2$, 514,62 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description :

Poudre de couleur blanche à légèrement jaunâtre

Polymorphisme :

Le telmisartan présente un polymorphisme. Le point de fusion de la Forme A est de 269 °C (plus stable sur le plan thermodynamique) et celui de la Forme B est de 183 °C.

Point de fusion :

269 ± 1 °C (Forme A polymorphe)

183 ± 1 °C (Forme B polymorphe)

Substance pharmaceutique

Dénomination propre : Bésylate d'amlodipine

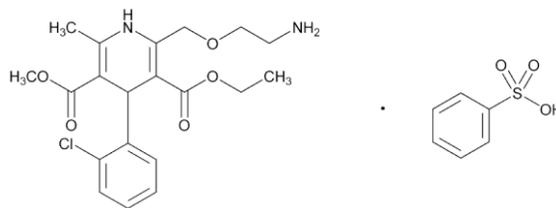
Dénomination chimique : acide benzènesulfonique - 2-[(2-aminoéthoxy)méthyl]-4-(2-chlorophényl)-6-méthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de 3-éthyle et de 5-méthyle (1:1)

acide benzènesulfonique - (±)-2-[(2-aminoéthoxy)méthyl]-4-(0-chlorophényl)-6-méthyl-1,4-dihydro-3,5-dicarboxylate de 3-éthyle et de 5-méthyle (1 :1)

acide benzènesulfonique - (4RS)-2-[(2-aminoéthoxy)méthyl]-4-(2-chlorophényl)-6-méthyl-1,4-dihydro-3,5-pyridinedicarboxylate de 3-éthyle et de 5-méthyle

Formule et masse moléculaires : $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$, 567,05 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Forme physique : Poudre blanche ou presque blanche

Solubilité : Soluble dans l'eau

P.F. = 203 °C avec décomposition.

pKa = 9,0 et 0,4.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

INDICATION 1

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle légère à modérée chez les patients pour lesquels un traitement d'association par telmisartan et amlodipine est approprié.

Tableau 8 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée chez qui le traitement d'association est approprié

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
1235-0001	étude à plan factoriel, à réparation aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à groupes parallèles	voie orale	1 461	53,1 ans	Hommes : 50,4 % Femmes : 49,6 %

Étude 1235-0001

Dans une étude à plan factoriel multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à groupes parallèles de 8 semaines menée auprès de 1 461 patients dont la tension artérielle diastolique moyenne en position assise était ≥ 95 et < 119 mmHg, les sujets ont reçu soit le traitement d'association comprimés de telmisartan et d'amlodipine (telmisartan [T] et amlodipine [A]) ou ses composants individuels en monothérapie, y compris des doses de T/A de T40+A5, T40+A10, T80+A5 et T80+A10 mg. Il a été démontré que les traitements d'association réduisaient de façon significative, en fonction de la dose prise, la tension artérielle systolique et diastolique par rapport aux valeurs initiales. Des données limitées étaient disponibles pour les sujets atteints d'hypertension grave.

Données démographiques et plan de l'étude

Dans l'ensemble, il y avait 737 patients de sexe masculin (50,4 %); 1 160 (79,4 %) étaient de race blanche, 237 (16,2 %) de race noire et 64 d'origine asiatique (4,4 %). L'âge moyen global était de 53,1 ans, et 205 patients (14,0 %) étaient âgés de ≥ 65 ans. La majorité des patients souffraient d'hypertension depuis > 5 ans [< 1 an : 206 (14,1 %), 1 à 5 ans : 446 (30,5 %), > 5 ans : 806 (55,2 %), durée inconnue : 3 (0,2 %)], et aucun traitement antihypertenseur n'avait été prescrit auparavant à 307 patients (21,0 %), 531 (36,3 %) avaient déjà reçu une monothérapie, 623 (42,6 %) avaient déjà reçu un traitement associant ≥ 2 médicaments antihypertenseurs. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen global était de $31,3 \text{ kg/m}^2$, et 238 patients (16,3 %) souffraient de diabète et 12 (0,8 %) présentaient une atteinte rénale.

Résultats de l'étude

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude était le changement par rapport à la valeur initiale de la tension artérielle diastolique (TAD) en position assise mesurée en clinique par brassard après 8 semaines de traitement.

Le traitement avec chaque association de doses contenue dans telmisartan et amlodipine a entraîné une réduction significativement supérieure de la tension artérielle diastolique et systolique et un taux de maîtrise de la tension artérielle plus élevé par rapport aux composants

individuels en monothérapie. Il a été démontré que les associations de telmisartan et d'amlodipine entraînaient une réduction, fonction de la dose, de la tension artérielle systolique et diastolique (TAS/TAD) à toutes les doses thérapeutiques par rapport à la monothérapie par telmisartan ou à la monothérapie par amlodipine :

Tableau 9 : Effet de l'association de telmisartan et d'amlodipine sur la réduction de la tension artérielle systolique et diastolique par rapport à la monothérapie par telmisartan ou par amlodipine

	Dose de telmisartan et d'amlodipine							
	40/5 mg*	80/5 mg*	40/10 mg*	80/10 mg*	40/0 mg	80/0 mg	0/5 mg	0/10 mg
TA systolique (mmHg)	-21,8	-22,1	-24,7	-26,4	-14,6	-14,3	-15,4	-20,7
TA diastolique (mmHg)	- 16,5	- 18,2	-20,2	- 20,1	-13,4	-14,0	-13,4	-17,1

* $p < 0,05$ par rapport à la monothérapie par telmisartan ou par amlodipine

La réduction globale la plus marquée de la tension artérielle a été observée dans le groupe du traitement d'association par telmisartan à 80 mg et amlodipine à 10 mg (réduction moyenne de la TAS/TAD : -26,4/-20,1 mmHg; $p < 0,05$ par rapport aux deux monothérapies).

La proportion de patients atteignant une TAD < 90 mmHg avec le traitement d'association par telmisartan et amlodipine était de :

- 71,6 % avec la teneur de 40/5 mg;
- 74,8 % avec la teneur de 80/5 mg;
- 82,1 % avec la teneur de 40/10 mg; et
- 85,3 % avec la teneur de 80/10 mg.

Un sous-groupe de 1 050 patients prenant part à l'étude au plan factoriel souffraient d'hypertension modérée à grave (TAD ≥ 100 mmHg). Chez ces patients, les changements moyens observés au niveau de la TAS/TAD avec le traitement d'association comprenant 5 mg d'amlodipine (-22,2/-17,2 mmHg avec la teneur de 40/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg avec la teneur de 80/5 mg) étaient comparables ou supérieurs à ceux observés avec l'amlodipine à 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg). En outre, il a été démontré que le traitement d'association était associé à une incidence d'œdème moins élevée (1,4 % avec la teneur de 40/5 mg; 0,5 % avec la teneur de 80/5 mg; 17,6 % avec l'amlodipine à 10 mg).

La majorité de l'effet antihypertenseur a été obtenue dans les 2 semaines suivant l'instauration du traitement.

La mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) automatisée effectuée chez un sous-groupe de 562 patients a confirmé les résultats observés en clinique pour ce qui est de la réduction de la TAS et de la TAD pendant toute la durée de l'intervalle posologique de 24 heures.

On a observé une différence significative au niveau du changement par rapport à la valeur initiale de la TAD en position assise mesurée par brassard en fin de dose entre les doses de telmisartan (T : $p < 0,0001$) et les doses d'amlodipine (A : $p < 0,0001$), sans interaction T-A significative ($p = 0,1777$) lorsque les patients ayant reçu le placebo étaient exclus. Par conséquent, on peut conclure que le traitement d'association par telmisartan et amlodipine est supérieur à l'une ou l'autre des monothérapies pour réduire la TAD en position assise mesurée par brassard en fin de dose chez les patients souffrant d'hypertension au stade I ou II.

L'effet antihypertenseur de telmisartan et amlodipine était semblable, peu importe l'âge et le sexe des patients, ou si les patients étaient atteints de diabète ou non.

Telmisartan et amlodipine n'a pas fait l'objet d'études chez des patients autres que ceux atteints d'hypertension essentielle.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

La bioéquivalence entre l'association à dose fixe des comprimés Telmisartan/bésylate d'amlodipine (telmisartan/bésylate d'amlodipine) et l'utilisation concomitante en monothérapie de chaque composant MICARDIS (telmisartan) et NORVASC (bésylate d'amlodipine) utilisé au Canada a été démontrée en fonction des données comparatives de la biodisponibilité obtenues dans des études ouvertes, à dose unique, croisées, de deux périodes, menées auprès de volontaires en santé et dans des conditions à jeun. Les données de comparaison de la biodisponibilité sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 10 : Résultats pour le telmisartan

Telmisartan (1 x 80 mg sous forme de Telmisartan/bésylate d'amlodipine ou de MICARDIS) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (ng.h/mL)	1 115 (79 %) 922	1 128 (88 %) 898	103	98 - 108
C _{max} (ng/mL)	281 (110 %) 205	278 (121 %) 188	109	98 - 120

* Telmisartan/bésylate d'amlodipine), comprimés d'association à 80/10 mg, de Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd./Ltée.

† MICARDIS (telmisartan), comprimé à 80 mg, de Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd./Ltée.

Tableau 11 : Résultats pour l'amlodipine

Amlodipine (1 x 10 mg sous forme de Telmisartan/bésylate d'amlodipine ou de NORVASC) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test*	Référence[€]	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (ng.h/mL)	263,4 (23 %) 255	275,6 (24 %) 269	95	92 - 98
C _{max} (ng/mL)	6,81 (20 %) 6,6	7,25 (22 %) 7,0	94	91 - 98

* Telmisartan/bésylate d'amlodipine), comprimés d'association à 80/10 mg, de Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd./Ltée.

€ NORVASC (bésylate d'amlodipine), comprimé à 10 mg, de Pfizer Canada Inc.

Une étude de biodisponibilité comparative croisée en deux phases, à l'insu et à répartition aléatoire portant sur une dose unique a été menée auprès d'hommes volontaires en santé à jeun âgés de 20 à 35 ans (N = 28). La vitesse et le degré d'absorption du telmisartan et de l'amlodipine ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 comprimé de 80/10 mg) d'APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE (telmisartan et amlodipine) à 80/10 mg (Apotex Inc.) et de TWYNSTA[®] (telmisartan et amlodipine) à 80/10 mg (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée). Les résultats des données d'observation chez 26 sujets sont résumés dans les tableaux ci-dessous.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE : DONNÉES SUR LE TELMISARTAN

Telmisartan (1 x 80 mg de telmisartan et 10 mg de bésylate d'amlodipine) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	1 907,46 2 229,47 (58)	1 776,78 2 194,35 (67)	107,4	96,4 - 119,5
ASC _i (ng•h/mL)	1 988,11 2 368,56 (63)	1 829,46 2 360,68 (70)	108,7	97,5 - 121,1
C _{max} (ng/mL)	270,32 312,29 (70)	245,98 290,62 (58)	109,9	87,9 - 137,3
T _{max} [§] (h)	1,54 (75)	1,28 (62)		
T _{1/2} [§] (h)	15,17 (46)	15,71 (38)		

* APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE (telmisartan et amlodipine) en comprimés à 80/10 mg (Apotex Inc.)

[†] TWYNSTA[®] (telmisartan et amlodipine) en comprimés à 80/10 mg (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée) a été acheté au Canada.

[§] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE : DONNÉES SUR L'AMLODIPINE

Amlodipine (1 x 80 mg de telmisartan et 10 mg de bésylate d'amlodipine) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	329,08 339,09 (23)	332,41 339,10 (19)	99,0	93,7 - 104,6

Amlodipine (1 x 80 mg de telmisartan et 10 mg de bésylate d'amlodipine) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _i (ng•h/mL)	526,77 554,76 (30)	549,47 570,24 (26)	95,9	88,8 - 103,5
C _{max} (ng/mL)	7,93 8,18 (23)	7,85 7,96 (17)	101,1	95,1 - 107,4
T _{max} [§] (h)	6,69 (35)	7,23 (25)		
T _{1/2} [§] (h)	50,46 (24)	53,27 (24)		

* APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE (telmisartan et amlodipine) en comprimés à 80/10 mg (Apotex Inc.)

[†] TWYNSTA[®] (telmisartan et amlodipine) en comprimés à 80/10 mg (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée) a été acheté au Canada.

[§] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Étant donné qu'il n'y a pas de chevauchement entre les profils de toxicité non clinique du telmisartan et de l'amlodipine, on ne prévoit aucune exacerbation de la toxicité avec le traitement d'association.

Cette constatation a été démontrée dans le cadre d'une étude sur la toxicologie sub-chronique (13 semaines) menée auprès de rats évaluant les doses de telmisartan/amlodipine de 3,2/0,8, 10/2,5 et 40/10 mg/kg. Dans cette étude, aucun effet indésirable additif ou plus qu'additif n'a été observé à l'utilisation concomitante d'amlodipine et de telmisartan. De plus, aucun changement au niveau du profil de la toxicité en ce qui a trait aux organes cibles n'a été observé.

En ce qui a trait à l'association de telmisartan et d'amlodipine (comprimés de telmisartan et d'amlodipine), aucune étude sur la toxicité reproductive séparée visant à évaluer les effets

potentiels sur la fertilité des hommes ou des femmes du telmisartan et de l'amlodipine pris sous forme d'association n'a été menée.

Les données précliniques disponibles pour les composants de ce traitement d'association à dose fixe sont fournies ci-dessous.

Telmisartan

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Lors d'études sur la toxicité aiguë orale, aucun décès ni changement n'a été observé chez les rats ou les chiens à la dose de 2 000 mg/kg, la dose orale la plus élevée évaluée. La DL₅₀ i.v. chez les rats était de 150 à 200 mg/kg pour les mâles et de 200 à 250 mg/kg pour les femelles.

Toxicité chronique

La toxicité orale chronique du telmisartan a été évaluée lors d'études sur la prise de doses de ≤500 mg/kg pendant ≤26 semaines chez les rats, et ≤1 an chez les chiens. La toxicité intraveineuse chronique a été évaluée lors d'études de ≤4 semaines à des doses de ≤20 mg/kg chez des rats et de ≤50 mg/kg chez des chiens.

Des doses répétées de telmisartan ont entraîné une hypotension prononcée et prolongée, ainsi qu'une hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire et des lésions gastro-intestinales. D'autres effets comprenaient une diminution du gain pondéral, du poids du cœur et des indices des érythrocytes, une augmentation du potassium, du SGOT et du SGPT, celle-ci sans preuve morphologique de toxicité. Aucune dose sans effet n'a été identifiée pour la diminution des indices érythrocytaires, l'augmentation de l'azote uréique du sang, l'hypertrophie- hyperplasie juxtaglomérulaire chez les rats et les chiens.

Appareil gastro-intestinal

Des érosions et des ulcères sur les muqueuses gastriques et/ou duodénales ont été observés chez des rats ayant reçu ≥4 mg/kg par voie orale ou ≥2 mg/kg par voie i.v. et chez des chiens ayant reçu ≥40 mg/kg par voie orale. La plupart des lésions étaient de petite taille, à distribution focale ou multifocale et limitées à la muqueuse et à la sous-muqueuse. Les ulcères et les érosions ont guéri rapidement après le retrait du médicament.

Appareil urinaire et électrolytes

Une hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire et une augmentation de la granularité des cellules produisant la rénine de l'appareil juxtaglomérulaire, des artéioles afférentes et des artères périlobulaires ont été observées chez des rats ayant reçu ≥1 mg/kg, et chez des chiens ayant reçu ≥5 mg/kg. Chez les rats et les chiens ayant reçu un traitement prolongé par telmisartan, l'activité de la rénine plasmatique est revenue à un niveau normal après 26 à 52 semaines de traitement. Des augmentations, minimales à légères, du potassium sérique réversibles ont été observées chez le rat avec la prise de doses orales de ≥4 mg/kg. Chez les

chiens, des augmentations non graduelles du potassium sérique ont été observées aux doses de 50 et 500 mg/kg prises par voie orale lors de l'étude de 52 semaines. Des augmentations, minimales à légères, réversibles des taux sériques d'azote uréique et de créatinine étaient évidentes à des doses orales de ≥ 4 mg/kg chez les rats et de ≥ 5 mg/kg chez les chiens.

Hématologie

Des diminutions très légères à légères réversibles de la numération érythrocytaire, de l'hématocrite et/ou de l'hémoglobine ont été observées après la prise de doses orales répétées de telmisartan, soit ≥ 50 mg/kg chez le rat et ≥ 5 mg/kg chez le chien.

Cancérogénicité :

Le pouvoir carcinogène du telmisartan a été évalué lors d'études de deux ans sur l'effet de la prise dans la nourriture de doses de 10, 100 et 1 000 mg/kg chez des souris et de 3, 15 et 100 mg/kg chez des rats. La prise du médicament n'a pas influencé la période de survie dans aucune des études, et la mortalité pour cause de tumeur n'a pas augmenté. L'incidence de masses palpables et la période précédant l'apparition de ces masses n'ont pas été influencées par le traitement chez les souris ni les rats, et aucune augmentation de l'incidence globale de tumeur et de l'incidence de tumeurs bénignes et malignes ou de tumeurs multiples n'a été observée.

Génotoxicité :

Mutagénicité

Le telmisartan n'était pas mutagène à la concentration de 10 à 2 500 mcg/plaque lors du dosage bactérien par mutation inverse, avec ou sans activation métabolique. Aucune possibilité de lésion chromosomique n'a été détectée lors du test du micronoyau de souris aux doses de 250 à 1 000 mg/kg. Aucune mutation directe au locus HPRT des cellules V79 n'a été provoquée aux concentrations de 10 à 100 mcg/mL, avec ou sans activation métabolique. Aucune anomalie chromosomique n'a été provoquée dans les lymphocytes périphériques humains *in vitro* à des concentrations de ≤ 100 mcg/mL sans activation métabolique et à des concentrations de ≤ 200 mcg/mL avec activation métabolique.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Reproduction

Lors d'études sur la fertilité et la reproduction de rats mâles et femelles, aucun effet sur l'accouplement, les organes reproducteurs ni la fertilité chez les deux sexes ni sur les paramètres de portée n'a été observé à des doses de telmisartan de 5 à 100 mg/kg. Aucun risque tératogène ni embryotoxique chez les rats n'a été observé à des doses pouvant atteindre 50 mg/kg prises entre les 7^e et 16^e jours de gestation. Cependant, à des doses toxiques, des études non cliniques ont révélé que le telmisartan peut avoir un effet néfaste sur le développement du fœtus (nombre plus élevé de résorptions tardives chez les lapines) et sur la croissance post-natale de la progéniture : poids corporel inférieur, ouverture retardée des yeux et taux de mortalité plus élevé.

Le telmisartan était décelable dans le placenta, le fœtus et le liquide amniotique de rates après l'administration de doses orales uniques de 1 mg/kg.

Amlodipine

Cancérogénicité :

Carcinogénèse, mutagenèse

Aucun signe d'effet carcinogène associé au médicament n'a été observé chez des rats et des souris traités par le maléate d'amlodipine mélangé à leur nourriture pendant un maximum de deux ans à des concentrations qui, selon les calculs, leur fournissaient des doses quotidiennes de 0,5 mg/kg, de 1,25 mg/kg ou de 2,5 mg/kg d'amlodipine. Chez la souris, la dose la plus élevée était, en mg/m², comparable à la dose maximale recommandée chez l'humain de 10 mg d'amlodipine par jour*. Chez le rat, la dose la plus élevée était, en mg/m², environ deux fois la dose maximale recommandée chez l'humain*.

Des études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié au médicament que ce soit au niveau des gènes ou au niveau des chromosomes.

* Pour un patient de 50 kg

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Toxicologie de la reproduction

Aucun signe de tératogénicité ou d'autre toxicité embryonnaire ou fœtale n'a été observé chez les rates et les lapines gravides traitées par voie orale au maléate d'amlodipine à des doses allant jusqu'à 10 mg d'amlodipine/kg/jour (environ 10 et 20 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, en fonction respectivement de leur surface corporelle) pendant leurs périodes respectives de forte croissance organique. Cependant, chez la rate, la taille de la portée a diminué de façon significative (d'environ 50 %) et le nombre de décès intra-utérins a augmenté de façon significative (d'environ 5 fois) chez la rate recevant du maléate d'amlodipine à une dose équivalente à 10 mg d'amlodipine/kg/jour pendant 14 jours avant l'accouplement et pendant l'accouplement et la gestation. Il a été démontré que le maléate d'amlodipine prolonge la période de gestation et la durée du travail chez la rate à cette dose.

Altération de la fertilité

On n'a observé aucun effet sur la fertilité chez les rats ayant reçu des doses orales de maléate d'amlodipine (pendant 64 jours pour les rats et pendant 14 jours avant l'accouplement chez les rates) de ≤10 mg/kg/jour d'amlodipine (environ 8 fois la dose maximale recommandée chez l'humain de 10 mg/jour en mg/m² pour un humain de 50 kg).

Dans le cadre d'une autre étude chez le rat, des rats mâles ont reçu du bésylate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose en mg/kg comparable à la dose chez l'humain. Une diminution des taux plasmatiques d'hormone folliculostimulante et de testostérone, ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatozoïdes matures et de cellules de Sertoli ont été observées.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI

- 1 TWYNSTA® (Telmisartan / Amlodipine (sous forme de de bésylate d'amlodipine), comprimés de 40/5 mg, 40/10 mg, 80/5 mg, 80/10 mg), numéro de contrôle de la présentation: 264045, Monographie de produit, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd. (04 octobre 2022)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE

Comprimés de telmisartan et d'amlodipine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE**.

Mises en garde et précautions importantes

- **APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. La prise d'APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE durant la grossesse peut causer des lésions au bébé, voire sa mort.**
- **Si vous devenez enceinte alors que vous prenez APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE, cessez de prendre le médicament et communiquez dès que possible avec votre professionnel de la santé.**

Pour quoi APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE est-il utilisé?

- APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE est utilisé chez les adultes pour traiter une **tension artérielle élevée** légère à modérée.

Comment APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE agit-il?

APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE contient 2 médicaments, le telmisartan et l'amlodipine. Pris ensemble, ces médicaments maîtrisent la tension artérielle :

- Le telmisartan est un antagoniste du récepteur de l'angiotensine (ARA). On reconnaît un ARA par le nom de l'ingrédient médicinal qui se termine par « **SARTAN** ».
- L'amlodipine est un bloqueur des canaux calciques.

Ce médicament ne guérit pas une tension artérielle élevée, mais permet plutôt de la maîtriser. Il est donc important de continuer de prendre APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE régulièrement, même si vous vous sentez bien. Ne cessez pas de prendre votre médicament sans d'abord consulter votre professionnel de la santé.

Quels sont les ingrédients dans APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE?

Ingrédients médicinaux : telmisartan et amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine)

Ingrédients non médicinaux : alcool méthylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hydroxyde de sodium, isomalt, laque d'aluminium bleu brillant F.C.F., mannitol, méglumine, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, phosphate dicalcique anhydre, povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE se présente sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 40 mg / 5 mg, 40 mg / 10 mg, 80 mg / 5 mg et 80 mg / 10 mg

Ne prenez pas APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE si :

- vous êtes allergique :
 - au telmisartan;
 - à l'amlodipine;
 - aux médicaments de type dihydropyridinique (type de bloqueur des canaux calciques);
 - à d'autres ARA;
 - à tout ingrédient non médicinal contenu dans APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE (voir [Quels sont les ingrédients dans APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE?](#));
- vous avez eu une réaction allergique (œdème de Quincke) à tout ARA, c'est-à-dire enflure des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge ou difficulté soudaine à respirer ou à avaler;
- vous êtes enceinte ou planifiez devenir enceinte. La prise d'APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE pendant la grossesse peut entraîner des lésions au bébé, voire sa mort;
- vous allaitez, car APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE passe dans le lait maternel;
- vous avez reçu un diagnostic d'intolérance au fructose héréditaire, un trouble génétique rare faisant en sorte que le fructose ne puisse pas être décomposé. APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE contient un type de sucre semblable au fructose appelé mannitol, isomalt et méglumine;
- vous avez des problèmes de foie graves ou un écoulement problématique de la bile du foie et de la vésicule biliaire (obstruction biliaire);
- vous présentez un problème de cœur grave, tel que :
 - choc cardiaque, c.-à-d. que votre cœur n'arrive pas à pomper suffisamment de sang vers votre cerveau et vos organes;
 - sténose aortique, rétrécissement de la valvule aortique du cœur;
 - problème avec le muscle cardiaque (myocardiopathie hypertrophique);
 - insuffisance cardiaque instable à la suite d'une crise de cœur;
- vous prenez déjà un médicament servant à abaisser la tension artérielle qui contient de l'aliskirène et vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie rénale;
- vous avez une tension artérielle très basse.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du

médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes allergique à tout médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle, y compris les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA);
- si vous avez des antécédents de réactions allergiques (œdème de Quincke);
- si vous présentez un trouble faisant en sorte que votre corps libère une trop grande quantité de l'hormone aldostérone dans votre sang (aldostéronisme primaire);
- si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments suivants :
 - autres médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle, tels que :
 - aliskirène;
 - inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA);
 - bêta-bloquants (c.-à-d. acébutolol, aténolol, métoprolol, nadolol). NE cessez PAS de prendre votre bêta-bloquant sans d'abord consulter votre professionnel de la santé afin d'éviter des effets secondaires graves;
 - médicaments utilisés pour traiter des infections bactériennes ou fongiques, tels que :
 - macrolides (p. ex. clarithromycine);
 - antifongiques de type azole (p. ex. kétoconazole);
 - ritonavir, médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH;
- si vous avez des problèmes de cœur, tels que :
 - douleur à la poitrine (angor);
 - rétrécissement d'une artère ou d'une valvule du cœur;
 - maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins;
 - insuffisance cardiaque;
 - crise de cœur récente;
- si vous avez des problèmes avec vos reins, tels que :
 - rétrécissement des vaisseaux sanguins dans l'un ou les deux reins (sténose d'une artère rénale);
 - greffe de rein(s);
 - dialyse;
- si vous êtes atteint de diabète;
- si vous avez des problèmes avec votre foie;
- si vous êtes déshydraté ou si vous présentez des vomissements ou une diarrhée excessifs, ou si vous transpirez beaucoup;
- si vous suivez un régime à faible teneur en sel;
- si vous courez le risque de présenter un taux de potassium dans le sang élevé (hyperkaliémie). Cette manifestation peut être grave et peut survenir si vous prenez :
 - un succédané de sel contenant du potassium;
 - des suppléments de potassium;
 - un type de médicaments favorisant l'élimination d'eau (diurétiques d'épargne du potassium) qui fait en sorte que votre organisme retient le potassium;
 - d'autres médicaments qui peuvent faire augmenter le taux de potassium dans le sang, tels que l'héparine (un anticoagulant);

- si vous êtes âgé de 65 ans et plus, car vous pourriez présenter un risque accru d'effets secondaires.

Autres mises en garde à connaître :

APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE peut causer des effets secondaires graves, y compris :

- **Réactions allergiques / Œdème de Quincke** : Des réactions allergiques (œdème de Quincke) entraînant l'enflure du tissu sous la peau qui affecte parfois le visage et la gorge sont survenues chez des personnes qui prenaient APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE. Ces réactions allergiques peuvent survenir en tout temps durant le traitement par APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE et peuvent menacer la vie. Des cas mortels n'ont été signalés que très rarement. Si vous présentez une réaction allergique, cessez de prendre APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE et obtenez immédiatement des soins médicaux.
- **Hypotension (tension artérielle basse)** : Vous pourriez avoir des étourdissements ou une sensation de tête légère :
 - au cours des premiers jours après avoir commencé à prendre APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE;
 - à l'augmentation de la dose;
 - en faisant de l'exercice;
 - lorsque la température est élevée.

Le cas échéant, vous devriez vous allonger. Si vous vous évanouissez, cessez de prendre APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE et consultez votre professionnel de la santé.
- **Troubles du sang** : APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE peut causer les affections suivantes :
 - neutropénie/agranulocytose (baisse du nombre de globules blancs dans le sang);
 - thrombopénie (faible nombre de plaquettes dans le sang);
 - anémie (faible nombre de globules rouges dans le sang).

Voir le tableau [Effets secondaires graves et mesures à prendre](#) ci-dessous pour obtenir plus d'information sur ces manifestations et sur d'autres effets secondaires graves.

Chirurgie : Avant de subir une chirurgie ou une anesthésie générale (même chez le dentiste), avisez le professionnel de la santé que vous prenez APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE, car l'anesthésie générale peut causer une chute subite de la tension artérielle.

Augmentation de la sensibilité de la peau au soleil : Votre peau peut devenir plus sensible au soleil pendant votre traitement par APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE. Limitez votre exposition au soleil et au bronzage artificiel. Utilisez toujours un écran solaire (FPS 30 ou plus) et portez des vêtements protecteurs quand vous allez à l'extérieur. Discutez avec votre professionnel de la santé si vous avez des démangeaisons et si votre peau devient rouge après avoir été exposée à la lumière du soleil.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Avant d'accomplir des tâches nécessitant de la vigilance, attendez de voir comment vous réagissez à APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE. Vous

pourriez éprouver des étourdissements, une sensation de tête légère ou vous évanouir, et ce, plus particulièrement après la prise de la première dose et à l'augmentation de la dose.

Tests de sang : Votre professionnel de la santé peut vous demander de passer des tests de sang avant de prendre APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE et/ou pendant le traitement. Ces tests visent à :

- mesurer la quantité de globules rouges et de globules blancs dans votre sang, ainsi que le nombre de plaquettes dans votre corps;
- s'assurer que votre foie et que vos reins fonctionnent normalement;
- mesurer le taux de potassium dans votre sang.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE avec d'autres médicaments qui abaissent la tension artérielle, y compris des diurétiques (élimination d'eau), des produits qui contiennent de l'aliskirène ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) si vous êtes atteint de diabète (type 1 ou type 2) ou de problèmes de reins graves. La prise de ces médicaments avec APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE peut causer une tension artérielle très faible.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE :

- médicaments qui font augmenter le taux de potassium dans le sang, tels que :
 - succédanés de sel contenant du potassium;
 - suppléments de potassium;
 - médicaments d'épargne potassique;
 - héparine, médicament utilisé pour éclaircir le sang et prévenir la formation de caillots de sang;
- médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle, tels que :
 - diurétiques (médicaments favorisant l'élimination d'eau);
 - produits à base d'aliskirène;
 - inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA);
 - bêta-bloquants;
 - diltiazem, un bloqueur des canaux calciques;
- antibiotiques, médicaments utilisés pour traiter des infections, tels que la clarithromycine, l'érythromycine et la rifampicine;
- lithium, médicament utilisé pour traiter le trouble bipolaire;
- classe de médicaments appelés des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour soulager la douleur et l'enflure tels que AAS, ibuprofène, naproxène et célécoxib;

- classe de médicaments appelés des vasodilatateurs, y compris les nitrates, tels que la nitroglycérine utilisée pour traiter la douleur dans la poitrine;
- corticostéroïdes, médicaments utilisés pour traitement l'inflammation, pris par la bouche ou par injection;
- digoxine, médicament utilisé pour traiter des problèmes de cœur;
- warfarine, médicament utilisé pour éclaircir le sang et prévenir la formation de caillots de sang;
- médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la fosphénytoïne et la primidone;
- médicaments utilisés pour traiter le VIH/SIDA, tels que le ritonavir;
- médicaments utilisés pour traiter des infections fongiques, tels que le kétoconazole et l'itraconazole;
- médicaments utilisés pour réduire le taux de cholestérol, tels que l'atorvastatine et la simvastatine;
- sildénafil, médicament utilisé pour traiter le dysfonctionnement érectile;
- millepertuis, produit à base de plante médicinale utilisé pour traiter la dépression;
- classe de médicaments appelés des inhibiteurs mTOR utilisés pour prévenir le rejet d'organes, tels que le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus;
- immunosuppresseurs, par exemple la cyclosporine et le tacrolimus;
- dantrolène, un relaxant musculaire;
- antidépresseurs;
- médicaments appelés des barbituriques utilisés pour favoriser le sommeil;
- médicaments contre la douleur puissants appelés des narcotiques;
- alcool.

Comment prendre APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE :

- Prenez APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE :
 - conformément aux directives;
 - environ à la même heure tous les jours, de préférence le matin;
 - en avalant le comprimé entier avec de l'eau;
 - avec ou sans nourriture, mais il doit être pris de la même façon chaque jour.
- Ne retirez le comprimé APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE de la plaquette alvéolée qu'immédiatement avant de le prendre.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé décidera de la dose qui vous convient le mieux en fonction de vos besoins.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le

service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre votre dose dans la journée, prenez la suivante à l'heure habituelle. Ne doublez jamais la dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- étourdissements, vertiges (sensation que votre tête tourne);
- somnolence, insomnie, fatigue;
- besoin urgent d'uriner pendant la nuit;
- éruption cutanée, démangeaisons, décoloration de la peau, réaction de photosensibilité;
- augmentation de la transpiration;
- perte de cheveux;
- diarrhée, vomissements, constipation, nausées, malaise gastrique, douleur abdominale, flatulence, changement dans les habitudes d'aller à la selle;
- goût anormal;
- enflure des gencives;
- bouche sèche;
- mal de tête, migraine;
- anxiété, changements d'humeur;
- bourdonnement dans les oreilles;
- douleur dans les jambes ou le dos, crampes musculaires, spasmes ou rigidité, douleur ou enflure dans les articulations;
- changements au niveau de la vision (vision double, vision trouble, etc.);
- infections des voies respiratoires supérieures (p. ex. mal de gorge, inflammation des sinus, rhume), symptômes pseudo-grippaux, toux, éternuements, écoulement nasal, essoufflement;
- incapacité d'avoir une érection (dysfonctionnement érectile);
- augmentation du volume des seins chez les hommes;
- changements du poids (gain ou perte de poids);
- sensation de picotement ou d'engourdissement dans les mains et les pieds.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Œdème : enflure inhabituelle des bras, des mains, des jambes, des pieds et des chevilles, du visage ou des voies respiratoires	✓		
PEU COURANT			
Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, tremblements, bouffées de chaleur. Peut survenir lorsque vous vous levez après avoir été assis ou couché.		✓	
Battements de cœur lents		✓	
Palpitations (battements de cœur rapides ou intenses) : battements irréguliers, trop rapides, très forts, ou palpitant rapidement		✓	
Douleur dans la poitrine		✓	
Rhabdomyolyse (destruction du tissu musculaire endommagé) : douleur musculaire inexpliquée, douleur à la pression ou faiblesse musculaire, crampes musculaires, urine rouge-brun foncé		✓	
Hyperkaliémie (hausse du taux de potassium dans le sang) : battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise généralisée		✓	
Trouble rénal (y compris insuffisance rénale aiguë) : changement au niveau de la fréquence d'uriner (peu ou pas d'urine), urine foncée, sang dans l'urine, nausées, vomissements, perte d'appétit, enflure des		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
extrémités, fatigue, soif, peau sèche, éruption cutanée, irritabilité, changement de l'état mental (sommolence, confusion, coma)			
Cystite (infection de la vessie) : besoin fréquent ou urgent d'uriner, douleur ou sensation de brûlure en urinant, urine malodorante, urine trouble, sang dans l'urine, sensation de malaise	✓		
RARE			
Thrombopénie (diminution du nombre de plaquettes dans le sang) : ecchymose (bleus), saignement qui dure plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse		✓	
Dépression : humeur dépressive, sentiment de tristesse, perte d'intérêt pour les activités, changement au niveau de l'appétit et du sommeil		✓	
Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) : tremblements, battements de cœur irréguliers ou rapides, transpiration, faim, soif, nausées et étourdissements, besoin fréquent d'uriner, nervosité, transpiration, niveau d'énergie faible		✓	
Réaction allergique / Œdème de Quincke) : respiration sifflante, éruption cutanée, urticaire, enflure rapide du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge,			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
des mains ou des pieds, enflure au niveau des voies digestives entraînant une douleur à l'estomac, de la diarrhée, des nausées ou des vomissements, difficulté à avaler ou à respirer pouvant entraîner le décès			
Septicémie (infection dans le sang) : frissons, confusion, fièvre ou étourdissements, température corporelle élevée ou très basse, tremblements, battements de cœur irréguliers ou rapides, palpitations, respiration rapide, peu ou pas d'urine, tension artérielle basse pouvant entraîner le décès			✓
Hyponatrémie (baisse du taux de sodium dans le sang) : léthargie, nausées, vomissements, crampes abdominales, agitation, confusion, contractions musculaires involontaires, muscles douloureux, raides ou incoordination, convulsions, coma		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réactions cutanées graves : fièvre, éruption cutanée grave, enflure des ganglions lymphatiques, symptômes pseudo-grippaux, cloques et peau qui pèle pouvant commencer dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et s'étendre à d'autres parties du corps, peau			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
ou yeux jaunes, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne dans la poitrine, sensation de soif, besoin moins fréquent d'uriner, diminution du volume d'urine			
Trouble du foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit, courbatures, fatigue et sensation de malaise généralisée ou symptômes pseudo-grippaux		✓	
Baisse du nombre de globules blancs dans le sang : infections fréquentes, fatigue, fièvre, frissons, mal de gorge, courbatures, douleur, symptômes pseudo-grippaux		✓	
Anémie (baisse du nombre de globules rouges dans le sang) : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, pâleur, essoufflement		✓	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur abdominale haute, nausées, vomissements, fièvre, battements de cœur rapides, sensibilité de l'abdomen au toucher		✓	
Gastrite (inflammation de l'estomac) : nausées, vomissements, rots, ballonnement et sensation de plénitude après avoir mangé seulement quelques bouchées		✓	
Hyperglycémie (hausse du taux de sucre dans le sang) : besoin fréquent d'uriner, soif et faim		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
accrus, peau sèche, mal de tête, vision trouble, fatigue			
Vasculite (inflammation des vaisseaux sanguins) : fièvre, boursoufflures rouges causées par un saignement sous la peau, douleur musculaire et articulaire, mal de tête			✓
Infarctus du myocarde (crise de cœur) : pression ou douleur oppressante entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou la partie supérieure de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, peau moite, sueurs, indigestion, anxiété, sensation d'évanouissement et, possiblement, battements de cœur irréguliers			✓
Symptômes extrapyramidaux : raideur musculaire, spasmes corporels, roulement des yeux vers le haut, réflexes exagérés, bave, difficulté à bouger à volonté, tremblements, mouvements du visage involontaires			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Garder à une température entre 15 °C et 30 °C. Entreposer le médicament dans son contenant original afin de le protéger de l'humidité et de la lumière.

Ne pas utiliser si la date de péremption (d'expiration) qui figure sur la boîte d'APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE est dépassée. Cette date correspond au dernier jour du mois indiqué.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux d'égout ou avec les ordures ménagères. Consultez votre pharmacien sur la façon d'éliminer adéquatement les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-TELMISARTAN-AMLODIPINE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<https://www.apotex.com/products/ca/fr/>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario), M9L 1T9.

Dernière révision : 16 octobre 2023